

Altes und Neues über Mutterkorn

Autor(en): **Stoll, Arthur**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft Bern**

Band (Jahr): - **(1942)**

PDF erstellt am: **16.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-319411>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Arthur Stoll

Altes und Neues über Mutterkorn

(Vortrag in der Berner Naturforschenden Gesellschaft
am 11. Dezember 1942.)

Das Mutterkorn nimmt unter den Drogen unseres Arzneischatzes in mehrfacher Hinsicht eine Sonderstellung ein, sowohl im Hinblick auf seine Einordnung im Pflanzenreich, wie seine Biologie und seine Wirkstoffe. Es besteht bekanntlich aus einem parasitären Fadenpilz, *Claviceps purpurea*, der auf den Aehren der *Gramineen*, vorwiegend des Getreides, wuchert. Am leichtesten und ausgiebigsten gedeiht er auf den Aehren des Roggens, und es ist bekanntlich das Roggenmutterkorn, *Secale cornutum*, die offizielle Form der Arzneibücher und das Ausgangsmaterial für pharmazeutische Präparate.

Das Mutterkorn erscheint als violett-braune, hornförmig aus den reifenden Roggenähren abstehende Zapfen an Stelle der Roggenkörner (Abb. 1). Der Pilz hat den Roggenfruchtknoten zerstört und sich an seiner Stelle angesiedelt. Das Mutterkorn stellt die Ueberwinterungsform des Fadenpilzes dar. Histologisch betrachtet ist es ein Scheinparenchym, biologisch ein Dauermycelium, das vor der Roggenernte leicht zu Bodenfällt und, reichlich versehen mit Reservestoffen, eine Winterruhe durchmacht. Beim Eintritt warmer Witterung im Frühling treibt das von der Feuchtigkeit gequollene Mutterkorn Hyphenbündel und schliesslich langgestielte Pilzköpfchen (Abb. 2). Diese tragen an ihrer Oberfläche zahlreiche Perithezien, die in schlauchförmigen Höhlen fadenförmige Ascosporen produzieren, welche vom Winde leicht verweht oder durch die aufsteigende warme Luft mitgenommen werden und auf die offenen Roggenblüten gelangen. Das Roggenfeld ist damit einer ersten Infektionsgefahr ausgesetzt. Die Sporen keimen und zerstören durch das Mycel den Roggenfruchtknoten. Sehr bald entstehen durch Abschnürung aus den Pilzfäden Conidien, die einen gleichzeitig abgeschiedenen süssen Saft, den sogenannten Honigtau, in unge-

heurer Menge durchsetzen. Durch Berührung benachbarter Aehren im Wind oder durch Insekten wird der infektiöse Saft auf andere Roggenblüten übertragen; es entsteht die sogenannte Sekundärinfektion. Im Laufe von wenigen Wochen verfestigt sich das Mycel zu dem äusserlich dunkel gefärbten Pseudoparenchym, das aus dicht verfilzten Hyphenfäden besteht und das sogenannte Sklerotium, eben das Mutterkorn, bildet. Als solches wird es unmittelbar vor oder bei der Ernte von den Roggenähren abgelesen oder auch erst aus dem gedroschenen Getreide ausgesondert.

Die Literatur über biologische Studien von *Claviceps purpurea* und verwandte Arten ist sehr umfangreich; ich möchte hier nur auf eine um die Jahrhundertwende im Berner botanischen Institut von ROB. STÄGER begonnene Reihe von interessanten Arbeiten hinweisen (1).

Den Namen „Mutterkorn“ hat die Droge nicht auf Grund ihrer altbekannten kontrahierenden und daher blutstillenden Wirkung auf die Gebärmutter erhalten; er ist viel älter als die Erkenntnis der therapeutischen Wirkung und wohl heidnischen Ursprungs. Offenbar, weil die Mutterkörner so ausserordentlich rasch wachsen und daher plötzlich, wie hervorgezaubert, erscheinen, hat der Volksglaube angenommen, dass eine Gottheit des Feldes im Winde über die Roggenfelder schwebt und die Mutterkörner hervorbringt. Da, wo die Gottheit die „Kornmutter“ oder „Rockenmutter“ war, hiessen die dunklen Gebilde Mutterkörner. In andern Gegenden, wo der „Kornvater“ den Zauber bewirkte, sprach man von „Vaterkorn“. Andere Namen wie Wolfszahn (Luzern!), Kornzapfen, Hahnensporn, französisch Ergot, und viele andere sind vom äussern Aussehen abgeleitet.

Obschon das Mutterkorn im Getreide durch seine abnorme Grösse und seine dunkle Farbe auffällt und nicht übersehen werden kann, hat man seine gesundheitsschädliche Wirkung sehr lange nicht erkannt, auch dann nicht deutlich genug, als seine spezifische Wirkung auf die Gebärmutter erkannt war und ausgenützt wurde. Sonst könnte man sich die Erkrankungen infolge von Genuss mutterkornhaltigen Brotes nicht erklären, die gelegentlich so gehäuft auftraten, dass man, allerdings fälschlich, von Mutterkorn-„Epidemien“ spricht. Die Bezeichnung „Ergotismus“, abgeleitet vom französischen „Ergot de seigle“ für Mutterkorn, trägt der Krankheitsursache besser Rechnung. Man



Abb. 1. Roggenähren mit Mutterkorn



Abb. 2. Gekeimtes Mutterkorn-Sklerotium



Abb. 3a. Fresko-Wandbild in der St. Antonius-Kapelle in Waltalingen:
Der heilige Antonius segnet Kranke mit gangränösem Ergotismus

unterscheidet zwei charakteristische Formen von Ergotismus: den *Ergotismus gangraenosus*, die Brandseuche, und den *Ergotismus convulsivus*, die Krampfseuche.

Die Brandseuche wird beschrieben als eine Erkrankung, die mit Kribbeln und Pelzigsein in den Fingern, mit Erbrechen und Durchfall beginnt, worauf sich nach einigen Tagen die äusseren Zeichen der Gangrän einstellen; die Haut wird, wahrscheinlich infolge Schädigung der peripheren Gefässe, an den befallenen Teilen, meist zuerst an den Zehen und Fingern, blauschwarz, später hebt sich die Epidermis ab. Bei starken Vergiftungen kann es zum trockenen Brand ganzer Glieder kommen, anfänglich unter heftigen, brennenden Schmerzen, worauf Gefühllosigkeit folgt. Die befallenen Glieder, selbst Arme und Beine, können sich schliesslich vollständig, manchmal ohne Blutverlust, vom Körper ablösen.

Die konvulsive Form des Ergotismus, die Krampfseuche, beginnt mit ähnlichen Symptomen, doch treten dann sehr schmerzhafte Muskelkontraktionen, namentlich der Extremitäten, auf, die schliesslich epileptiformen Charakter annehmen, jedoch stundenlang andauern können. Schwere Störungen des zentralen Nervensystems, die mit histologischen Veränderungen einhergehen, sind die Folge. In neuerer Zeit hat der englische Forscher MELLANBY (2) gezeigt, dass der Mangel an Vitamin A das Auftreten der Krampfseuche ausserordentlich begünstigt. Da Ergotismus sehr oft nach Missernten aufgetreten ist, so konnte der Genuss von mutterkornhaltigem Brot bei unterernährten, avitaminotischen Menschen verheerend wirken. Schwere Mutterkornvergiftungen führten häufig zum Tode.

Der deutsche Forscher KOBERT hat über die Mutterkornepidemien ein umfangreiches Material gesammelt (3) und berichtet u. a., dass die Epidemie vom Jahre 994 in Aquitanien und Limoges (Frankreich) etwa 40 000, die Epidemie von 1129 in der Gegend von Cambrai mindestens 12 000 Menschen dahingerafft habe. Freilich wissen wir bei den Ueberlieferungen aus früherer Zeit nie sicher, ob am massenhaften Hinsterben der Menschen der Ergotismus allein schuld war, oder ob andere Ursachen wie Avitaminosen oder Infektionskrankheiten mitverantwortlich waren. Diesen Zweifeln begegnen wir in der Literatur besonders in bezug

auf die Annahme, dass für zahlreiche Epidemien des Altertums das Mutterkorn die Hauptschuld getragen habe.

Viele der vom Ergotismus gangraenosus Befallenen erblickten in dem Brand der Glieder eine Strafe Gottes und so erklären sich die Bezeichnungen: Heiliges Feuer, feu sacré, Ignis sacer, die schon VERGIL für Gliederbrand braucht. Ende des 11. Jahrhunderts wurde das Heilige Feuer mit dem HEILIGEN ANTONIUS in Zusammenhang gebracht. Darüber berichtet uns ROBERT DURRER (4) anschaulich in seiner interessanten Studie „Der mittelalterliche Bilderschmuck der Kapelle zu Waltalingen bei Stammheim“ vom Jahre 1898:

„In der zweiten Hälfte des XI. Jahrhunderts waren die Reliquien des 356 im Alter von 105 Jahren gestorbenen heiligen Antonius von Konstantinopel nach St. Didier-La Mothe bei Vienne (Dauphinée) gebracht worden. Gerade damals war ein benachbarter Edelmann, Gaston mit Namen, von der schrecklichen Krankheit des heiligen Feuers befallen worden und auch sein junger Sohn Guerinus erlag der Ansteckung. Da wandten sie sich an den Heiligen und gelobten ihm Leben und Habe zu weihen, wenn sie geheilt würden. Und St. Antonius rechtfertigte das in ihn gesetzte Vertrauen, nachdem er im Traume dem Edelmann aufgetragen, er und sein Sohn sollten inskünftig zu St. Didier die von der Krankheit Verstümmelten pflegen. Auf dessen Verzagen, ihr Vermögen möchte für ein solches Unternehmen nicht auslangen, hatte er ihm einen T-förmigen Stab gereicht, der in den Boden gepflanzt zum mächtigen Baume heranwuchs, durch seinen Schatten die herbeiströmenden Krüppel erquickte und mit seinen Früchten sie nährte. — So die Gründungssage der Antönier, deren Abzeichen das hellblaue T ward.

Schon im Jahre 1095, auf der Kirchenversammlung von Clermont, die den ersten Kreuzzug beschloss, erteilte Papst Urban II. der Stiftung Gastons die kirchliche Genehmigung. 1297 erhob Papst Benedikt VIII. die Antönier zu einem Orden regulierter Chorherren mit der Regel des heiligen Augustin. Der Orden verbreitete sich in alle Länder und brachte es auf 390 Häuser. In der Schweiz bestanden deren zur Reformationszeit vier: in Basel (schon 1304), in Uznach (seit 1373), in Bern (um 1447) und in Burgdorf (schon 1467)“.

In diesem Zusammenhang sei an einen Artikel erinnert, den A. TSCHIRCH (5) in Bern Ende 1937 im „Bund“ erscheinen liess, worin er auf die Antönier-Kapelle der Stadt Bern und ihre ursprüngliche Bestimmung hinwies. Dass Mutterkornkrankungen in erschreckender Weise auch in unserem Lande aufgetreten sind, beweisen verschiedene Dokumente, am eindringlichsten zwei Fresken in der noch wohl erhaltenen St. Antonius-Kapelle in Waltalingen bei Stammheim, Kt. Zürich (Abb. 4), über die



Abb. 3b. Ausschnitt eines Fresko-Wandbildes aus der St. Antonius-Kapelle in Waltalingen: Der heilige Antonius mit an konvulsivem Ergotismus Erkrankten. Abgedruckt nach R. Durrer (1898) ⁴⁾. Diese Freske wurde schon vor 1900 übertüncht.



Abb. 4. Die St. Antonius-Kapelle in Waltalingen bei Stammheim

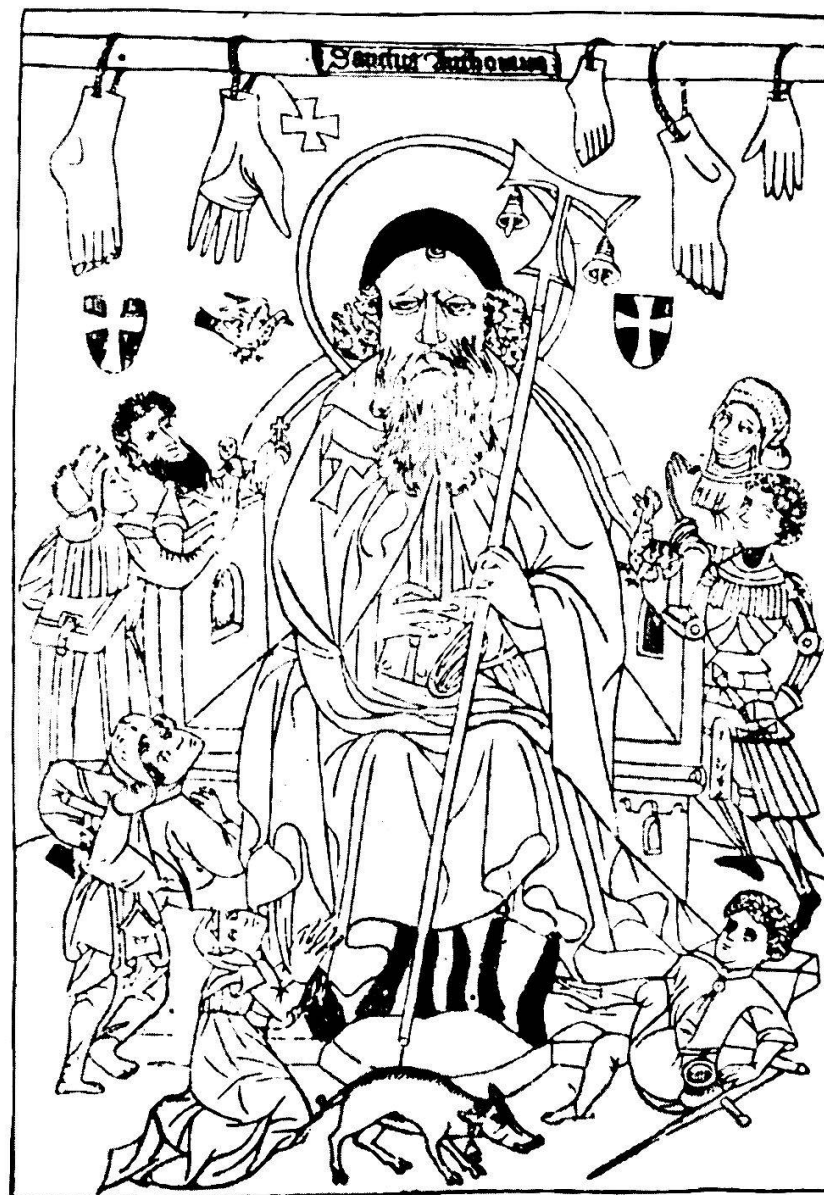


Abb. 5. St. Antonius, umgeben von an Ergotismus Erkrankten. Holzschnitt aus den Bayrischen Staatssammlungen, München ⁶⁾

ROBERT DURRER (4) die erwähnte schöne Schrift verfasst hat. Die Fresken in Waltalingen stammen aus dem 15. Jahrhundert und stellen neben andern Begebenheiten aus dem Leben des Heiligen Antonius des Grossen auch die beiden Formen des Ergotismus eindringlich dar (Abb. 3 a und 3 b). Eine weitere Antonius-Darstellung auf einem Holzschnitt aus München (Abb. 5), hebt die von der Krankheit betroffenen Glieder als Votivgaben hervor.

Es sei hier gleich vorweggenommen, dass im Vergleich zu den therapeutisch wirksamen Dosen nur ungeheuer grosse Mengen von Mutterkorn zu Ergotismus führen, besonders wenn wir von Kranken mit primär vorhandenen Gefässstörungen absehen, die, wie gewisse Fälle von Sepsis eine Ueberempfindlichkeit gegen Mutterkorn aufweisen.

Jeder wirksame Stoff wirkt in der Ueberdosierung als Gift. Hierin machen selbst körpereigene Substanzen keine Ausnahme, wie das Beispiel des Insulins zeigt, das bei Ueberdosierung schwere, lebensbedrohende Krämpfe auslösen kann. In sorgfältig angepasster Dosierung können an sich gefährliche Gifte zu wertvollen Heilmitteln werden, und das gilt in eklatanter Weise für die wirksamen Stoffe des Mutterkorns.

Während der Ergotismus noch weit verbreitet war und man seine Ursache übersah, hatte die Volksmedizin die bis vor zwei Jahrzehnten einzige medizinische Indikation des Mutterkorns, die Gebärmutter zu Kontraktionen anzuregen, erkannt und verwertet. In dem deutschen „Kreuterbuch“ von ADAM LONICER findet sich in der Auflage vom Jahre 1582 auf S. 285 ein Anhang, den die Abbildung 6 wiedergibt. *)

Sowohl die Beschreibung der Droge wie die Verwendung und sogar die Dosierung passen trefflich auf Mutterkorn. Die kontrahierende Wirkung auf die Gebärmutter war erkannt, nicht aber die Giftigkeit des Mutterkorns im Getreide, da die „Kornzapfen“ ausdrücklich als unschädlich bezeichnet wurden.

Auch in späteren Kräuterbüchern ist die Droge oft beschrieben, 1658 in einem in Basel erschienenen Buch: *Theatrum botanicum*

*) Es sei in diesem Zusammenhang auf die ausgezeichnete Monographie von G. BARGER „Ergot and Ergotism“, London 1931, hingewiesen, welche die Biologie der Clavicepsarten und die Geschichte des Mutterkorns treffend wiedergibt und die chemischen Arbeiten bis 1930 berücksichtigt.

von C. BAUHIN zum ersten Mal abgebildet, doch bleibt sie bis ins 18. Jahrhundert hinein von der Schulmedizin gemieden. Der eigentliche Impuls zur wissenschaftlich geburtshilflichen Anwendung scheint 1808 von Amerika gekommen zu sein durch die Arbeit „*Account of the Pulvis Parturiens, a Remedy for Quickening Child-birth*“ von JOHN STEARNS (7). Es folgte dann

Nota: Von den Kornzapffen / Latinè, Clavi Siliginis: Man findet oftmals an den ähren des Kockens oder Kornes lange schwarze harte schmale Zapffen/so beneben vnd zwischen dem Korn/so in den ähren ist/heraus wachsen/vñ sich lang heraus thun/wie lange Neglin anzusehen/seind innwendig weiß/wie das Korn/vnd seind dem Korn gar vnschädlich.

Solche Kornzapffen werden von den Weisbern für ein sonderliche Hülffe vnd bewerte Arzney für das auffsteigen vnd wehethumb der Mutter gehalten / so man derselbigen drey etlich mal einnimpt vnd isset.

Abb. 6

Abhandlung auf Abhandlung, so dass man 1827 bereits 90 Publikationen über die medizinische Anwendung des Mutterkorns zählen konnte. Auch die erste bedeutendere chemisch-pharmazeutische Untersuchung, die VAUQUELIN 1816 veröffentlichte (8), fiel in diese Zeit.

Zu den frühesten und wichtigsten Aufgaben der Biochemie gehört die Erfassung, Reindarstellung und Charakterisierung von Stoffen aus dem Tier- und Pflanzenreich. Die Pharmazie stellte in dieser Richtung die ersten Probleme und es waren Apotheker, welche die ersten Reindarstellungen wirksamer Stoffe von Arzneidrogen versuchten, vielfach mit Erfolg. Im Jahre 1806 hatte SERTÜRNER den Hauptträger der Opiumwirkung, das Morphin, ent-

deckt und rein dargestellt. Angeregt durch diese epochemachende Entdeckung haben zahlreiche Forscher nach den wirksamen Stoffen anderer Arzneidrogen gesucht. In den Jahren 1817—1820 wurden in rascher Folge weitere Pflanzenbasen: Narcotin, Strychnin, Veratrin, Brucin, Chinin, Cinchonin und Coffein entdeckt, freilich alle Substanzen von bemerkenswerter chemischer Beständigkeit, während VAUQUELIN ein ähnlicher Erfolg bei dem leicht zersetzlichen Mutterkorn versagt blieb. Die Forschung ist in den folgenden 100 Jahren in zahlreichen Untersuchungen über Mutterkorn manchen Irrweg gegangen; sie hat ihre Meinung über die Natur der wirksamen Substanz oft gewechselt, so dass A. TSCHIRCH in seiner 1917 erschienenen Abhandlung „100 Jahre Mutterkornforschung“ (9) zum Ergebnis gelangte, „völlig aufgeklärt ist die Chemie des Mutterkorns auch heute noch nicht“ und dass bis zum Beginn dieses Jahrhunderts, wie TSCHIRCH schreibt, „jeder Autor etwas anderes fand als sein Vorgänger“. Wir werden später sehen, dass es nicht nur an geeigneten Methoden fehlte, dass vielfach auch die Verschiedenartigkeit der wirksamen Stoffe des Mutterkorns und vor allem ihre grosse Zersetzlichkeit am Misserfolg schuld waren. Es waren einige einheitlich aussehende Präparate aus Mutterkorn isoliert worden, so auch zwei Alkaloide, 1875 schon das krystallisierte „Ergotinin“ von TANRET in Paris (10), und 1906 das freilich als freie Base nur amorph gewonnene „Ergotoxin“ von BARGER und CARR in London (11). Dieses Alkaloid wurde gleichzeitig und unabhängig von dem Schweizer Apotheker KRAFT in Brugg als „Hydroergotinin“ beschrieben (12).

Das Ergotoxin war auch pharmakologisch untersucht worden; der bedeutende englische Pharmakologe H. H. DALE hat die spezifische, zu Adrenalin antagonistische Wirkung des Ergotoxins auf das autonome Nervensystem entdeckt und seine kontrahierende Wirkung auf den Uterus experimentell festgestellt (13). Weder Ergotinin noch Ergotoxin haben indessen in der Klinik Eingang gefunden. Ergotoxin bzw. das damit identische Hydroergotinin von KRAFT wurde auf Grund von pharmakologischen Versuchen von JAQUET in Basel als gefährliches Krampfgift verworfen (12). Auch der British Pharmaceutical Codex von 1923 erwähnt noch, dass die Alkaloide in ihrer Wirkung enttäuscht hätten und dass Ergotoxin nicht der

spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns sei. Die meisten Vorschriften der Arzneibücher führten zu alkaloidarmen galenischen Präparaten.

Zwischen hinein standen als Wirkstoffe des Mutterkorns einfachere Pflanzenbasen vom Typus des Adrenalins wie Tyramin und Histamin, die sich von den Aminosäuren Tyrosin bzw. Histidin ableiten, im Vordergrund des Interesses. Auch diese enttäuschten am Krankenbett.

A. TSCHIRCH hat beim Studium der Mutterkornliteratur die Wirrnis wohl erkannt und im Herbst 1917, also vor gerade 25 Jahren, den Verfasser angeregt, sich mit dem Mutterkorngebiet, unter Zuhilfenahme von neuen Methoden, zu beschäftigen.

Wie in vielen andern Fällen naturwissenschaftlicher Forschung musste auch in dem vorliegenden Beispiel die Methodik so weit entwickelt sein, dass die Lösung des Problems überhaupt möglich war. Die auf das Mutterkorn angewandte Arbeitsweise war bei den Untersuchungen über Chlorophyll und über Enzyme im WILLSTÄTTERSchen Laboratorium ausgebildet worden und zeichnete sich generell dadurch aus, dass sie auf die hohe Empfindlichkeit von Naturstoffen Rücksicht nahm. Das war die Voraussetzung; denn von dem wirksamen Prinzip des Mutterkorns war bekannt, dass es sehr empfindlich sein müsse. Natürlich war eine sinngemässe Anpassung an das neue Problem erforderlich.

Manch Aussenstehender wird es auf den ersten Blick schwer verstehen, warum der Biochemiker in langwierigen, mühsamen und kostspieligen Untersuchungen bestrebt ist, nach den oft nur in winzig kleinen Mengen im natürlichen Ausgangsmaterial vorhandenen Wirkstoffen zu suchen und nicht eher zu ruhen, bis er sie in schön krystallisierter Form und wohl gekennzeichnet vor sich sieht. Beim Naturforscher spielt indessen das rein wissenschaftliche Interesse, der Wunsch, Naturerscheinungen an sich aufzuklären und mit bekannten Erkenntnissen in Beziehung zu bringen, eine vornehme Rolle. Die Reindarstellung des Mutterkornwirkstoffes und damit die Möglichkeit exakter Dosierung eines lebenswichtigen Medikaments ist aber überdies von hoher praktischer Bedeutung und ermöglichte die Ausdehnung der pharmakologischen und klinischen Untersuchung auf Gebiete der Medizin, wo heute Mutterkornpräparate therapeutische Wirkungen entfalten, an die man vor zwei Jahrzehnten noch nicht gedacht

hat. Nur mit dem unveränderlichen Reinstoff kann sicher experimentiert und zuverlässig behandelt werden. Das gilt selbstverständlich nicht nur für den vorliegenden Fall, tritt aber für Mutterkorn deswegen so frappant in Erscheinung, weil die Wirkung der Droge je nach Alter und Herkunft ausserordentlichen Schwankungen unterliegt.

Der Wert des Mutterkorns wird heute nach dem Gehalt an Alkaloiden, kompliziert zusammengesetzten Pflanzenbasen, welche die Träger der Wirkung sind, beurteilt. Wir haben in unserm Laboratorium beispielsweise von Mitte Juli bis Mitte September 1938 eingegangene frische Drogenmuster des Handels, 45 an der Zahl, ohne Auswahl analysiert und Schwankungen im Alkaloidgehalt von 0,00—0,20 % festgestellt, wie die Tabelle I zeigt.

Tabelle I

**Analysenresultate von Mutterkornmustern
verschiedener Provenienz**

Muster	Alkaloid- gehalt	Muster	Alkaloid- gehalt	Muster	Alkaloid- gehalt
1.	0,102	16.	0,002	31.	0,135
2.	0,099	17.	0,105	32.	0,115
3.	0,017	18.	0,000	33.	0,179
4.	0,010	19.	0,092	34.	0,195
5.	0,087	20.	0,089	35.	0,181
6.	0,122	21.	0,066	36.	0,036
7.	0,000	22.	0,127	37.	0,102
8.	0,124	23.	0,043	38.	0,111
9.	0,042	24.	0,075	39.	0,151
10.	0,195	25.	0,198	40.	0,021
11.	0,006	26.	0,206	41.	0,011
12.	0,117	27.	0,087	42.	0,050
13.	0,100	28.	0,015	43.	0,005
14.	0,068	29.	0,002	44.	0,110
15.	0,109	30.	0,096	45.	0,186

Ebenso unsicher liegen die Verhältnisse beim Altern der Droge. Die Alkaloide unterliegen namentlich beim Aufbewahren in feuchtem Zustand bei Luftzutritt leicht oxydativer Zerstörung und zwar sowohl in der Droge, wie in daraus bereiteten Extrakten. Krystallklare Reinpräparate lassen jede Veränderung durch Trübung oder Dunkelfärbung sofort erkennen und durch geeignete Vorsichtsmassnahmen verhüten, was bei der Droge oder den dunkel

gefärbten Extrakten nicht möglich ist. Zeigt Mutterkorn einen niedern Gehalt an Wirkstoffen, so fällt der Schaden nicht auf den Patienten, sondern mit weniger schwerwiegenden Folgen auf den Fabrikanten, der sich mit einer schlechteren Ausbeute an Reinstoffen begnügen muss, während die Qualität und damit die Wirksamkeit der von ihm hergestellten Reinpräparate selbstverständlich gleich bleibt.

Mit einer Methode, die, wie erwähnt, der grossen Empfindlichkeit des Mutterkornwirkstoffes Rechnung trägt, gelang 1918 die Reindarstellung eines schön krystallisierten, neuen Alkaloids, des Ergotamins (14). Diese Reinsubstanz, die, je nach der Qualität der Droge, in Mengen von 0,1—2 g aus dem kg gewonnen werden kann, besitzt alle chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften, die den Wirkstoff in Mutterkorn bester Qualität charakterisieren. Diese Abhandlung soll nicht durch Einzelheiten beschwert, die Wirkung des Ergotamins indessen an einem Beispiel zahlenmässig belegt werden. 0,1—0,2 mg Ergotamin genügen, um, unter die Haut gespritzt, die menschliche Gebärmutter nach der Geburt während vieler Stunden zu kräftigen Kontraktionen anzuregen und gegebenenfalls lebensbedrohende Blutungen zu verhindern oder abzustoppen. Bezogen auf ein Körpergewicht der Frau von 60 kg, wirkt daher das Ergotamin in einer Verdünnung von 1 bis 2 : 600 000 000.

Bei dieser Wirkung in grösster Verdünnung wird man an die hohe Wirksamkeit der sogenannten Biokatalysatoren erinnert, in denen, wie bekannt ist, Hormone oder Vitamine als prosthetische Gruppen von Fermenten wirken, und die Frage erscheint berechtigt, ob nicht auch körperfremde, hochwirksame Pharmaka wie manche Alkaloide oder die Herzglykoside als prosthetische Gruppen, gebunden an kolloide Träger, in Fermentsystemen ihre hohe Wirksamkeit erlangen. (15)

Die starke Wirkung des Ergotamins hat bei der Einführung in die Therapie so überrascht, dass unangenehme Ueberdosierungen vorkamen, begleitet von Nebenerscheinungen wie Erbrechen, Gebärmutterkrampf usw., die manche Aerzte erschreckten. Es kommt eben auf die Dosierung an oder wie schon PARACELSUS in genialer Weise sich ausdrückte: „Die Dosis macht das Gift.“ H. GUGGISBERG in Bern hat zur Ermittlung der richtigen Dosierung des neu entdeckten Ergotamins Pionierarbeit geleistet (16).

Es scheint, dass Pilzzellen — auch von der Hefe ist es bekannt — eine ausserordentliche Fähigkeit besitzen, aus einfachen chemischen Bausteinen die kompliziertesten Stoffe zu synthetisieren. So hat sich auch das Mutterkorn für den Biochemiker immer wieder als Fundgrube für interessante Stoffe erwiesen. Ausser einer grossen Zahl von Kohlehydraten, Aminosäuren und auch einigen Farbstoffen sind in der Biochemie namentlich die folgenden wichtig geworden:

Im Vordergrund steht das Ergosterin, die Muttersubstanz des antirachitischen Vitamins D; Ergosterin ist von TANNER (17) zuerst im Mutterkorn aufgefunden worden und zwar lange bevor der Begriff Vitamin existierte; auch Vitamin D selbst ist im Mutterkorn vorhanden (18). Unter den pharmakodynamisch interessanten Stoffen möchte ich das Tyramin (19) und das Histamin (20), ferner Acetylcholin (21) erwähnen, die im Mutterkorn nachgewiesen worden sind und von denen bekanntlich das letztere bei der Ueberleitung von Nervenreizen eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Auch das Ergothionein (22), eine schwefelhaltige Verbindung, die, wie übrigens auch Histamin, im Blut der Säugetiere vorkommt, ist zuerst aus Mutterkorn isoliert worden.

Die eben erwähnten Stoffe sind freilich für Mutterkorn nicht spezifisch; sie erfreuen sich im Pflanzen- und Tierreich allgemeiner Verbreitung. Das gilt nicht für die Mutterkornalkaloide; diese sind bisher nur im Mutterkorn aufgefunden worden und daher sowohl hinsichtlich ihres Vorkommens und ihrer Wirkung und, wie wir sehen werden, auch hinsichtlich ihres Baus als für Mutterkorn spezifisch anzusprechen. Mit diesen spezifischen Trägern der Mutterkornwirkung wollen wir uns im folgenden beschäftigen.

Die Alkaloide des Mutterkorns treten paarweise auf (s. Tabelle II). Das Ergotamin besitzt einen Paarling im Ergotaminin, das im Gegensatz zu Ergotamin die Ebene des polarisierten Lichts stark nach rechts dreht und wie alle rechtsdrehenden Formen viel weniger wirksam ist als das linksdrehende Ergotamin. 1936 isolierten SMITH und TIMMIS (23) in London das Alkaloidpaar Ergosin-Ergosinin und 1937 wurde in unserem Laboratorium das Alkaloidpaar Ergocristin-Ergocristinin aufgefunden (24). In dieser Beziehung kommt die gute

Krystallisationsfähigkeit dieser Alkaloide zum Ausdruck. Das Ergocristin wurde zuerst aus einer Doppelverbindung mit Ergosinin, auf die wir noch zurückkommen, isoliert. Später konnte es auch aus Ergotoxinpräparaten gewonnen werden und es ist wahrscheinlich, dass schon BARGER und EWINS (25) vor mehr als 30 Jahren — freilich ohne es zu erkennen — Präparate in Händen hatten, die aus mehr oder weniger reinem Ergocristin bestanden.

Tabelle II

Die natürlichen Mutterkornalkaloide

(Stand bis Anfang 1942)

		[α]D in Chloroform	Bruttoformel
Ergotinin	(1875)	+ 365 °	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅
Ergotoxin	(1906)	− 197 °*)	
Ergotamin	(1918)	− 155 °	C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅
Ergotaminin	(1918)	+ 385 °	
Ergosin	(1936)	− 161 °	C ₃₀ H ₃₇ O ₅ N ₅
Ergosinin	(1936)	+ 420 °	
Ergocristin	(1937)	− 183 °	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅
Ergocristinin	(1937)	+ 365 °	
Ergobasin (Ergometrin)	(1935)	− 44 °	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N ₃
Ergobasinin (Ergometrinin)	(1935)	+ 416 °	

Die Tabelle II entsprach bis vor kurzem dem Stand der Mutterkornforschung; durch die Arbeiten der letzten Jahre sind Korrekturen notwendig geworden, über die im folgenden zum erstenmal berichtet wird.

E. ROTHLIN in Basel hatte wiederholt beobachtet, dass die Wirkung von Ergotoxinpräparaten verschiedener Darstellung oder Herkunft sowohl qualitativ wie quantitativ Schwankungen unterliegt (26). Andererseits stimmten die Elementaranalysen von Ergotoxinpräparaten oft besser für eine sauerstoffreichere bzw.

*) [α] 5790

kohlenstoffärmere Bruttozusammensetzung. SMITH und TIMMIS (27) haben überdies aus Ergotoxin bzw. aus dem rechtsdrehenden Isomeren Ergotinin ein sauerstoffreicheres Alkaloid isoliert, das sie mit ψ -Ergotinin bezeichneten, von dem sie allerdings behaupteten, es lasse sich in Ergotoxin überführen. Alle diese Beobachtungen liessen Zweifel aufkommen über die Einheitlichkeit von Ergotoxinpräparaten, denen andererseits gegenüber stand, dass die beiden englischen Autoren das Ergotoxin 1929, das bisher als Base nicht krystallisiert zu erhalten war, als schön und einheitlich krystallisierte Benzolverbindung herstellen und patentieren konnten (28). Das ebenfalls prächtig krystallisierende Ergotoxinäthansulfonat hat 1933 in die Britische Pharmakopöe Eingang gefunden und ist von der U.S.A. Pharmakopöe als Standardsubstanz für Mutterkorn und daraus hergestellte Präparate empfohlen worden.

Die Zweifel an der Einheitlichkeit von Ergotoxinpräparaten waren aber ernst zu nehmen, als in unserem Laboratorium die katalytische Hydrierung von einheitlich erscheinenden Ergotoxinpräparaten, bei der nichts anderes geschieht, als dass eine leicht hydrierbare Doppelverbindung des Moleküls mit zwei Atomen Wasserstoff abgesättigt wird, zwei deutlich verschiedene Hydrierungsprodukte lieferte (29).

Unter Zuhilfenahme von extra für diesen Zweck synthetisch neu hergestellten, optisch aktiven Säuren, die mit Mutterkornalkaloiden sehr schön krystallisierende Salze liefern, ist es gelungen, Ergotoxinpräparate verschiedener Herkunft in drei Alkaloide aufzuteilen (30). Das eine von den dreien war uns wohlbekannt, es ist Ergocristin. Ein zweites Alkaloid, das oft einen grossen Teil der Präparate ausmacht, war neu. Wir bezeichneten es mit Ergocornin in Anlehnung an *Secale cornutum* und das dritte Alkaloid, das am längsten verborgen blieb, weil es in nur kleinen Quantitäten auftritt und bisher ebenfalls der Beobachtung entgangen war, bezeichneten wir mit Ergokryptin.

Natürlich sind auch die Ergotininpräparate nicht einheitlich; die meisten werden überwiegend aus Ergocristinin und Ergocorninin, den stark rechts drehenden Isomeren, bestehen; das Ergocorninin ist sehr wahrscheinlich identisch mit dem von den

Engländern SMITH und TIMMIS beobachteten ψ -Ergotin (27).

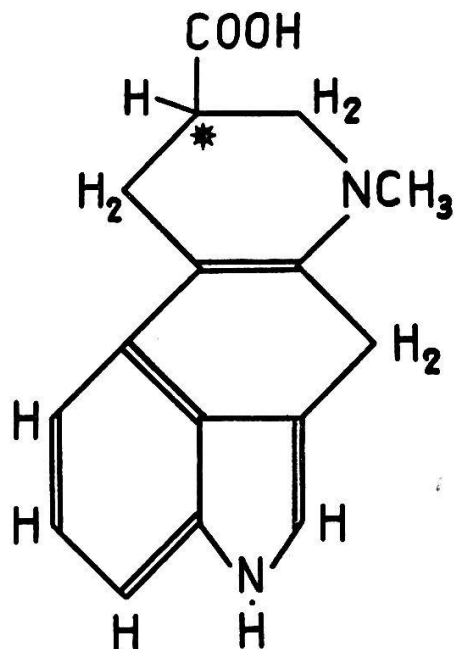
Das schon 1879 von TANRET erwähnte „Ergotinine amorphe“ (31), das 1906 von BARGER und CARR in London als „Ergotoxin“ (11) und gleichzeitig von dem Apotheker KRAFT in Brugg (12) als „Hydroergotin“ beschrieben und von dem ein krystallisiertes Phosphat damals hergestellt und analysiert worden war, ist bis heute ein aus drei verschiedenen Alkaloiden variabel zusammengesetztes Gemisch, trotzdem 1929 die Krystallisation der Base „Ergotoxin“ als Benzolverbindung und des „Ergotoxin“-äthansulfonats gelang und einheitlich aussah.

Wir haben nicht nur aus Ergotoxinpräparaten eigener Herstellung aus Mutterkorn verschiedener Provenienz die drei Alkaloide Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin in wechselnden Proportionen isoliert, wir fanden z. B. aus einer Ergotoxin-benzolkrystallisation ungarischer Herkunft vorwiegend Ergocristin neben kleineren Mengen Ergocornin und Ergokryptin, und wir isolierten die drei Alkaloide aus Pharmakopöepreparaten von schön krystallisiertem „Ergotoxin“-äthansulfonat zweier angesehenen englischer Firmen. In dem einen Präparat überwog das Ergocristin, in dem andern das Ergocornin. Auch Ergokryptin konnte aus den beiden englischen Präparaten isoliert werden.

Auf die Krystallisation als Kriterium der Reinheit und Einheitlichkeit darf man sich allein nicht verlassen. Die chemische Untersuchung ist schliesslich ausschlaggebend. So entsprachen die Ergebnisse der Elementaranalysen der drei aus Ergotoxinpräparaten gewonnenen Alkaloide deutlich verschiedenen Bruttoformeln. Es gelang aber auch zu zeigen, inwiefern sich die drei Alkaloide unter sich und gegenüber Ergotamin-Ergotaminin und Ergosin-Ergosinin in ihren Bausteinen unterscheiden.

Die Alkaloide des Mutterkorns sind eigenartig und im Vergleich zu den übrigen Pflanzenbasen kompliziert zusammengesetzt. SMITH und TIMMIS in London (32) und JACOBS (33, 34) im Rockefeller-Institut in New York, haben es zuerst gewagt, die sehr empfindlichen Mutterkornalkaloide, die bei den meisten chemischen Einwirkungen verharzen, mit starken Reagenzien zu spalten. Bei der Einwirkung starker Kalilauge zerfallen die Moleküle in mehrere Bausteine, von denen die Lysergsäure, ein Indolderivat mit einem mehrfach kondensierten Ringsystem,

charakteristisch und allen bisher aufgefundenen Mutterkornalkaloiden eigen ist. Die aufgezeichnete Formel zeigt die Konstitution der Lysergsäure, wie sie von JACOBS zuletzt angegeben (35), aber noch nicht bewiesen ist:



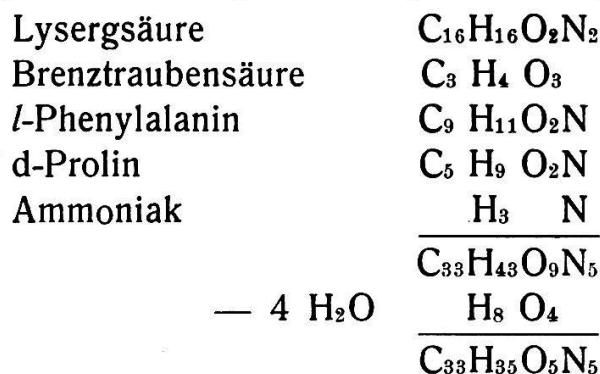
Lysergsäure

Der Indolrest und die leicht hydrierbare, isoliert dastehende Doppelbindung sind daraus ersichtlich, ebenso das tertiäre Stickstoffatom und das Asymmetriezentrum (*), dem die Mutterkornalkaloide im wesentlichen ihre optische Aktivität verdanken.

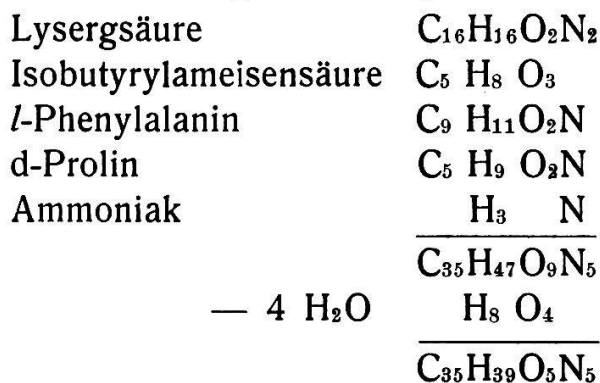
Neben Lysergsäure erhält man bei der Spaltung aller Alkaloide der Ergotamin-Ergotoxin-Klasse Ammoniak und die zyklische Aminosäure *d*-Prolin. Die bisher aufgefundenen Variationen basieren auf der Verschiedenheit zweier weiterer Bausteine, nämlich einer weiteren Aminosäure und einer Ketocarbonsäure. Die Ergotamingruppe enthält Brenztraubensäure; in der Ergotoxingruppe ist diese durch Dimethylbrenztraubensäure ersetzt. Ergotamin und Ergocristin und ihre rechtsdrehenden Isomeren enthalten als weitere Aminosäure Phenylalanin, das Ergosin und das Ergokryptin enthalten Leucin und das Ergocornin die Aminosäure Valin, die von uns zum ersten Mal in einem Mutterkornalkaloid aufgefunden wurde. An je einem Bei-

spiel der Ergotamin- und der Ergotoxingruppe wollen wir die Bilanz aus den Formeln der Bausteine ziehen, wobei für deren Kondensation 4 Moleküle Wasser in Abzug zu bringen sind.

Ergotamin — Ergotaminin ($C_{33}H_{35}O_5N_5$)³⁶⁾



Ergocristin — Ergocristinin ($C_{35}H_{39}O_5N_5$)³⁷⁾



So lassen sich die auf den ersten Blick etwas kompliziert erscheinenden Verhältnisse systematisch ordnen, wie es in einer neuen Tabelle (III) geschehen ist. Genau genommen enthalten nur die stark wirkenden linksdrehenden Formen der Mutterkornalkaloide die Lysergsäure. Den schwächer wirkenden rechtsdrehenden Isomeren liegt ein Isomeres, in das die Lysergsäure reversibel leicht übergeht, die *Isolysergsäure* zugrunde.

Die systematische Aufstellung auf der Tabelle III kann Anhaltspunkte liefern über die Existenz weiterer Alkaloidpaare, die, z. B. durch Auswechseln von Aminosäuren, theoretisch möglich wären; zum mindesten zeigt sie eine Lücke. Das Alkaloid mit der Aminosäure Valin in der Ergotaminreihe ist durch die Anordnung in der Tabelle III wahrscheinlich gemacht und kann vielleicht noch gefunden werden.

Tabelle III
Systematik der Mutterkornalkaloide

A. Polypeptide

Charakterisiert durch Lyserg-rest, Ammoniak, Keto-säure,
d-Prolin und 1 weitere Amino-säure

weitere Aminosäure	1. Ergotamingruppe (Brenztraubensäuregruppe)		2. Ergotoxingruppe (Dimethylbrenztraubensäuregruppe)	
	Lysergsäure- reihe	Isolysergsäure- reihe	Lysergsäure- reihe	Isolysergsäure- reihe
<i>l</i> -Phenyl- alanin	ERGOTAMIN \rightleftharpoons ERGOTAMININ $C_{33}H_{35}O_5N_5$		ERGOCRISTIN \rightleftharpoons ERGOCRISTININ $C_{35}H_{39}O_5N_5$	
<i>l</i> -Leucin	ERGOSIN \rightleftharpoons ERGOSININ $C_3 H_{37}O_5N_5$		ERGOKRYPTIN \rightleftharpoons ERGOKRYPTININ $C_{32}H_{41}O_5N_5$	
<i>l</i> -Valin			ERGOCORNIN \rightleftharpoons ERGOCORNININ $C_{31}H_{39}O_5N_5$	

B. Säureamide

Charakterisiert durch Lyserg-rest und Aminoalkohol

Aminoalkohol	3. Ergobasingruppe	
	Lysergsäure- reihe	Isolysergsäure- reihe
Amino-äthyl- alkohol	Nor-ergobasin \rightleftharpoons Nor-ergobasinin $C_{18}H_{21}O_2N_3$	
<i>l</i> (+)-2-Amino- propanol-1	ERGOBASIN \rightleftharpoons ERGOBASININ $C_{19}H_{23}O_2N_3$	
(+)-2-Amino- butanol-1	Methyl- ergobasin \rightleftharpoons Methyl- ergobasinin $C_{20}H_{25}O_2N_3$	
(+)-2-Amino- 4-methyl- pentanol-1	Isopropyl- ergobasin \rightleftharpoons Isopropyl- ergobasinin $C_{22}H_{29}O_2N_3$	

Die alten Bezeichnungen „Ergotinin“ und „Ergotoxin“ konnten für einheitliche Komponenten nicht übernommen werden, weil alle mit den alten Präparaten gewonnenen Beobachtungen sowohl chemisch-physikalischer wie toxikologisch-pharmakologischer Art mit Gemischen unbekannter Zusammensetzung gemacht sind und daher die Uebertragung der Bezeichnungen „Ergotoxin“ und „Ergotinin“ auf einheitliche neue Individuen in der Literatur zu Konfusionen führen müsste. Wir behalten dagegen sinngemäss „Ergotoxin“ als Gruppenbezeichnung.

Von den in der Tabelle aufgeführten Alkaloidpaaren ist nur das Paar Ergosin-Ergosinin nicht in unserem Laboratorium zuerst rein dargestellt worden und ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht ermangeln, die Verdienste meiner Mitarbeiter hervorzuheben, in letzter Zeit besonders von Herrn Dr. A. HOFMANN, dessen sorgfältiger und scharfsinniger Laboratoriumsarbeit es zum grossen Teil zu verdanken ist, dass in der Ergotoxinfrage endlich Klarheit geschaffen wurde. Das vor bald 25 Jahren entdeckte Ergotamin ist somit das erste aus Mutterkorn rein und einheitlich gewonnene hochwirksame Alkaloid.

Misserfolg und Irrtum früherer Autoren waren einerseits in dem Fehlen ausreichend entwickelter Methoden und anderseits in der besonderen chemischen Natur der Mutterkornalkaloide begründet: Vor allem die hochaktiven linksdrehenden Formen sind äusserst empfindlich gegen Luftsauerstoff, Licht, höhere Temperaturen, chemische Agenzien wie Säuren und Laugen. Die linksdrehenden gehen sehr leicht in die schwer löslichen und unhandlichen rechtsdrehenden Alkaloide, die nur selten beständige Salze bilden, über; ausserdem halten besonders die linksdrehenden Formen Krystalllösungsmittel äusserst hartnäckig fest, so dass die Analysenresultate oft getrübt werden. Auch unter sich bilden die Mutterkornalkaloide Molekülverbindungen, die so beständig sein können, dass aus links- und rechtsdrehenden Formen zusammengesetzte Alkaloidpräparate als Individuen angesehen wurden. Es sei z. B. an „Sensibamin“ (38) erinnert, das aus gleichen Teilen Ergotamin und Ergotaminin besteht oder an „Ergoclavin“ (39), aus dem einerseits das rechtsdrehende Ergosinin und anderseits sogar mehrere linksdrehende Alkaloide isoliert werden konnten. Die folgende Tabelle IV zeigt einige Beispiele von beobachteten und beschriebenen schön krystallisierenden Doppel-

verbindungen; das Ergosinin vermittelt besonders fest haftende Bindungen.

Tabelle IV
Zusammengesetzte Mutterkornalkaloide

Zusammensetzung	Autoren	Optisches Drehvermögen in Chloroform
Ergotamin — Ergotaminin Sensibamin	Wolf (38) Stoll u. Burckhardt (24)	$[\alpha]_D = +125^\circ$
Ergosinin — $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ergosin} \\ \text{Ergotamin} \\ \text{Ergocristin} \\ \text{„Ergotoxin“?} \end{array} \right.$ Ergoclavin	Küssner (39) Smith u. Timmis (23) Stoll u. Burckhardt (24) A. u. L. Kofler (40)	$[\alpha]_D^{22} = +124^\circ$ (c = 1%)
Ergosinin — Ergosin	Smith u. Timmis (23)	$[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (c = 0,5%)
Ergosinin — Ergotamin	A. u. L. Kofler (40) Stoll u. Burckhardt (24)	$[\alpha]_D^{20} = +116^\circ$ (c = 1,0%)
Ergosinin — Ergocristin	Stoll u. Burckhardt (24) A. u. L. Kofler (40)	$[\alpha]_D^{20} = +108^\circ$ (c = 0,5%)
Ergosinin — Ergobasin	A. u. L. Kofler (40)	

Als erschwerender Umstand für die Isolierung einheitlicher Mutterkornalkaloide ist nun noch die Bildung isomorpher Krystallisationen aufgedeckt worden. Die Benzolkrystallisationen von Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin erscheinen isomorph; es gelingt daher nicht, das isomorphe Gemisch, wie es im krystallisierten „Ergotoxin“ aus Benzol vorliegt, durch Umkrystallisation aus Benzol in seine Komponenten zu zerlegen. Aus dem Chlorhydrat der Alkaloidmischung kann Ergocristin-chlorhydrat isoliert werden; die Mutterlauge liefert aber, in Base zurückverwandelt, amorphe Abscheidungen, die wiederum eine isomorphe Benzolkrystallisation liefern. Das sogenannte Ergotoxinphosphat war

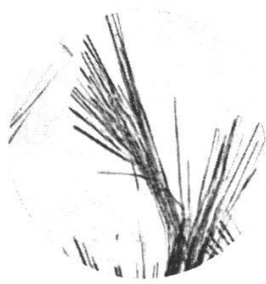
immer nur in Form von Nadelbüscheln zu erhalten. Nadeln, überhaupt Krystalle ohne wohl ausgebildete Krystallflächen sollten bei Schlüssen über die Einheitlichkeit einer Substanz zur Vorsicht mahnen.

Die Abbildungen 7 und 8 veranschaulichen einerseits die Krystallisation der isomorphen Mischung und der einzelnen reinen Alkaloide aus Benzol und andererseits aus andern Lösungsmitteln, wobei die Unterschiede deutlich werden. Die Abbildung 9 ermöglicht den Vergleich mit den altbekannten Krystallformen von Ergotamin und Ergotaminin. Abbildung 10 zeigt die Krystallisation der Phosphate der einzelnen Alkaloide und von „Ergotoxinphosphat“. Es sei daran erinnert, dass dieses Präparat es war, das die Einheitlichkeit des Ergotoxins seit 1906 in erster Linie vorgetäuscht hat.

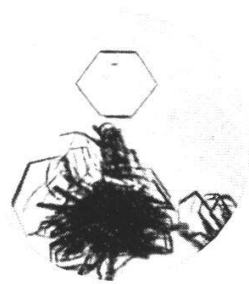
Dem Chemiker fällt der ungeheure Unterschied in der optischen Drehung zwischen den links- und den rechtsdrehenden Isomeren auf, wie er in der paarweisen Anordnung der Alkaloide der Tabelle V zum Ausdruck kommt.

Tabelle V
Drehwerte der Mutterkornalkaloide

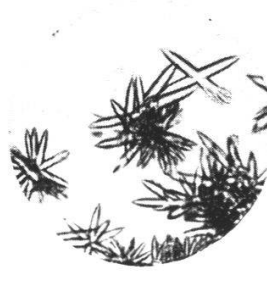
	Zusammen- setzung	$[\alpha]_D^{20}$ in Chloroform
1. Ergotamingruppe		
Ergotamin		— 155 °
Ergotaminin	$C_{33}H_{35}O_5N_5$	+ 385 °
Ergosin		— 161 °
Ergosinin	$C_{30}H_{37}O_5N_5$	+ 420 °
2. Ergotoxingruppe		
Ergocristin		— 183 °
Ergocristinin	$C_{35}H_{39}O_5N_5$	+ 371 °
Ergokryptin		— 187 °
Ergokryptinin	$C_{32}H_{41}O_5N_5$	+ 408 °
Ergocornin		— 188 °
Ergocorninin	$C_{31}H_{39}O_5N_5$	+ 409 °
3. Ergobasingruppe		
Ergobasin		— 44 °
Ergobasinin	$C_{19}H_{23}O_2N_3$	+ 414 °



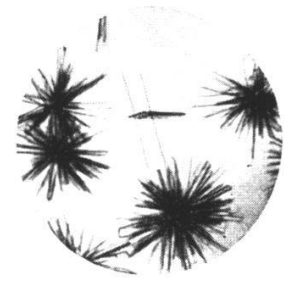
a) „Ergotoxin“-
phosphat



b) Ergocristin-
phosphat

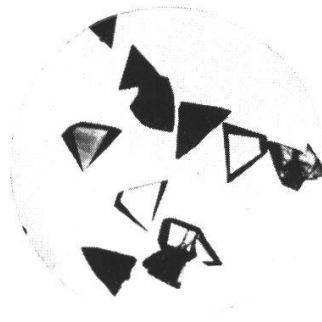


c) Ergocornin-
phosphat

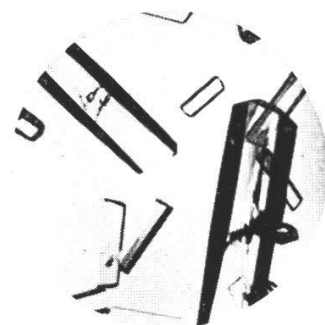
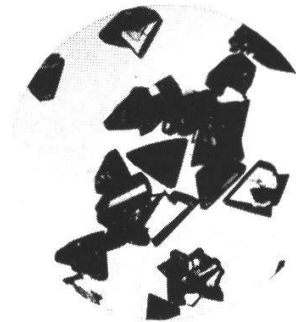


d) Ergokryptin-
phosphat

Abb. 10. Krystallisation der Phosphate von „Ergotoxin“ und seinen Komponenten aus 95 proz. Alkohol



a) Ergobasin und sein Antipode aus Essigester



b) Ergobasinin und sein Antipode aus Aceton

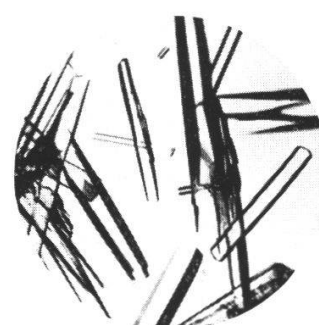


Abb. 11. Krystallisation von Ergobasin und seinen Isomeren

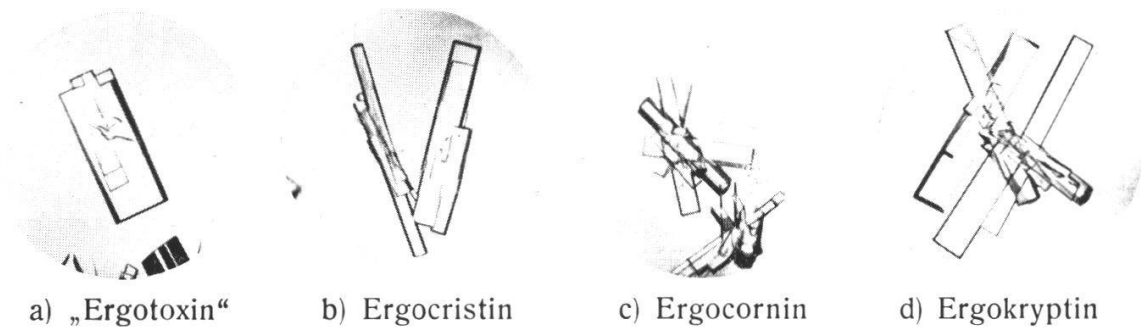


Abb. 7. Isomorphe Krystallisation aus Benzol von „Ergotoxin“ und seinen Komponenten



Abb. 8. Krystallisation der drei „Ergotoxin“-Komponenten aus verschiedenen Lösungsmitteln

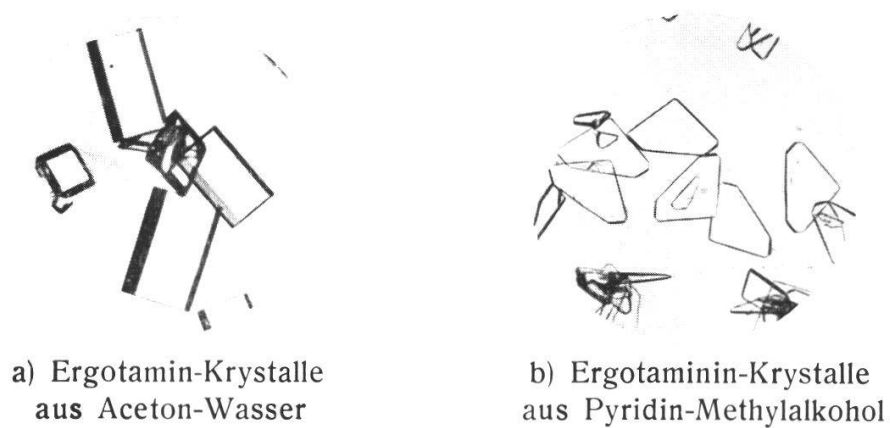


Abb. 9

Sicher ist, dass sich die Isomerisierung am Lysergrest vollzieht, und dass es sich bei den links- und rechtsdrehenden Formen nicht um optisch Isomere, sondern um Strukturisomere handelt. Wir hoffen für diesen bei Naturstoffen selten dastehenden Drehungsunterschied von Isomeren, die sehr leicht reversibel ineinander übergehen, in Kürze eine chemisch strukturelle Erklärung geben zu können. In der Lysergsäure ist nur ein asymmetrisches C-atom vorhanden; denn das Racemat der Lysergsäure liefert nur zwei optische Isomere.

Die im Lysergrest vorhandene einzelne, leicht hydrierbare Doppelbindung ist für einen wesentlichen Teil der physiologischen Wirkung der Mutterkornalkaloide verantwortlich. Sättigt man sie mit Wasserstoff ab, so geht die Wirkung auf die glatte Muskulatur, also auch die therapeutisch so wichtige kontrahierende Wirkung auf die Gebärmutter vollständig verloren, während die sogenannte sympathikolytische Wirkung, die den Alkaloiden der Ergotamin- und Ergotoxingruppe über das vegetative Nervensystem zukommt, erhalten bleibt. Wir werden auf diese Wirkung, die in der innern Medizin eine immer grössere Rolle spielt, noch zurückkommen. Die Dihydroverbindungen der bis jetzt bekannten linksdrehenden, natürlichen Mutterkornalkaloide sind als durchwegs schön krystallisierende, relativ beständige Verbindungen von uns dargestellt worden und befinden sich z. T. in klinischer Prüfung.

Wie in der Tabelle III zum Ausdruck kommt, sind die Alkaloide der Ergotamin- und der Ergotoxingruppe als Polypeptide aufzufassen, die unter Einbau je einer Ketocarbonsäure und eines Moleküls Ammoniak im wesentlichen aus Aminosäuren bestehen. Sowohl über die Art der Verknüpfung der Amino- und Ketosäuren wie über die Konstitution der Lysergsäure bleibt noch viel zu arbeiten, bis der Bau dieser komplizierten Naturstoffe endgültig aufgeklärt und schliesslich durch die Synthese bewiesen sein wird; doch rückt dieses ferne Ziel nach und nach immerhin in den Bereich der Möglichkeit.

Einfacher gebaut, aber ebenfalls mit Lysergsäure als wesentlichem Bestandteil sind die Alkaloide der Ergobasingruppe, die aus Lysergsäure und einem Aminoalkohol bestehen und von denen in der Tabelle III einige aufgeführt sind. Das einzige bisher in der Natur aufgefundene Alkaloid dieser Gruppe, das Ergobasin, ist

wie seine synthetisch zugänglichen nächsten Homologen wasserlöslich und wurde daher lange übersehen, weil es zusammen mit wasserlöslichen Verunreinigungen von den Alkaloiden der Ergotamin- und der Ergotoxingruppe abgetrennt und verworfen wurde. Es kommt im Mutterkorn in nur sehr geringer Menge, höchstens 30 bis 60 mg im kg vor, besitzt indessen auf die Gebärmutter auch bei oraler Verabreichung eine ausserordentlich rasche und kräftige kontrahierende Wirkung, so dass englische Autoren (41, 42) glauben, dass es dem Ergobasin zuzuschreiben sei, dass Mutterkorn in früheren Zeiten als „*pulvis parturiens*“ Verwendung fand.

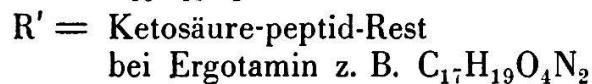
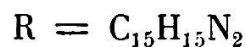
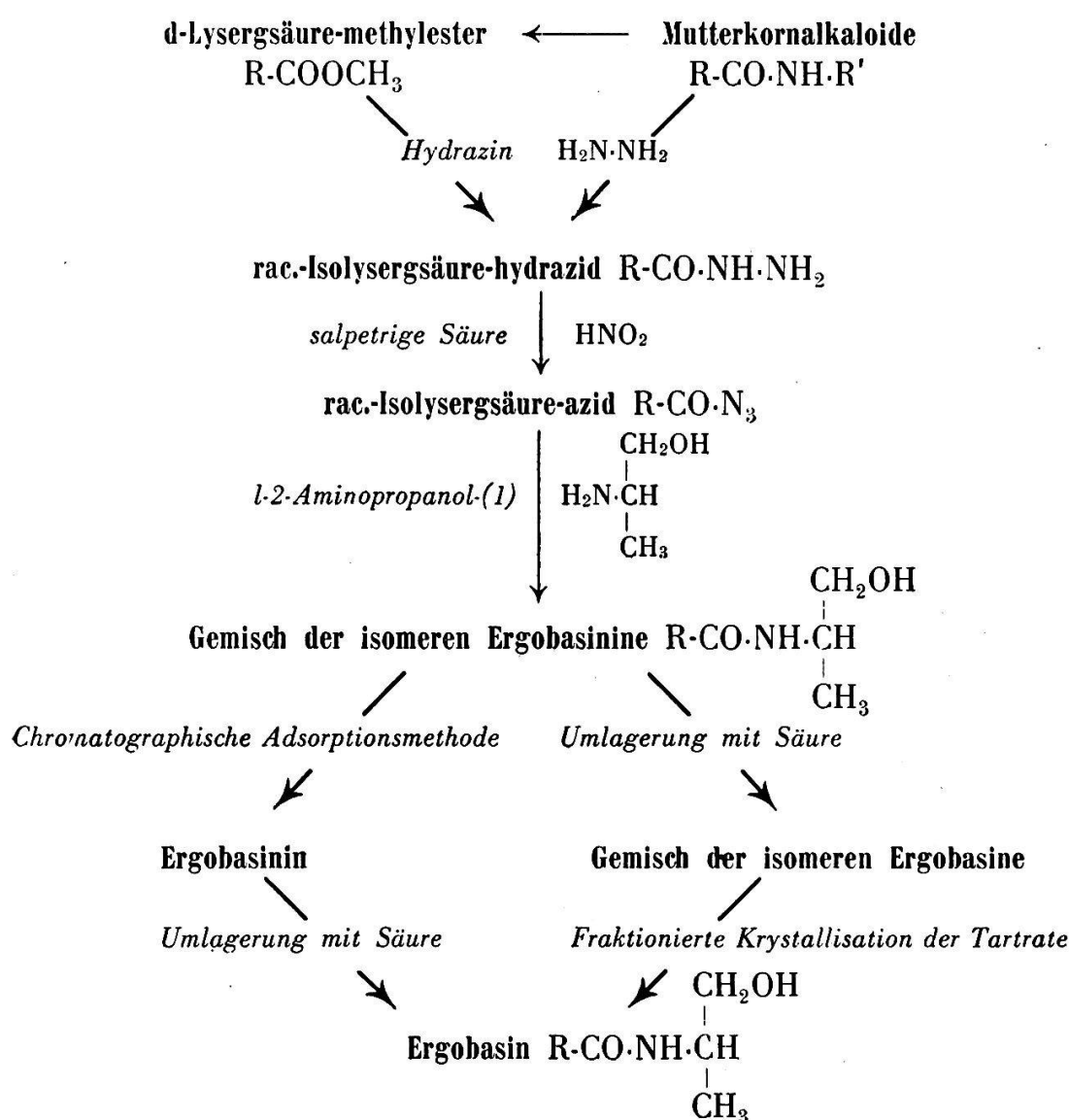
Das Ergobasin wurde 1935 gleichzeitig und unabhängig in vier Laboratorien, nämlich in London (als Ergometrin) (42), in Chicago (43), in Baltimore (44) und in Basel (45) entdeckt und mehr oder weniger rein dargestellt; so sehr war das Problem reif geworden auf Grund einer Beobachtung des englischen Frauenarztes MOIR (46) mit wässrigen Mutterkornextrakten, die wirksam waren, trotzdem sie keine Alkaloide der Ergotoxin-Ergotamingruppen enthielten. Die auf der Basis exakter Analysen für Ergobasin von uns zuerst aufgestellte Bruttoformel $C_{19}H_{23}O_2N_3$ ist von den andern Laboratorien seither übernommen worden (47).

0,1—0,2 mg Ergobasin regen auch bei oraler Verabreichung in wenigen Minuten den puerperalen Uterus der Frau zu kräftigen Kontraktionen an. Wie erwähnt, besteht das Ergobasin nur aus Lysergsäure und einem einfachen Aminoalkohol, dem optisch aktiven *l*-2-Aminopropanol-1, mit dem die Säure amidartig verknüpft ist. Die Verknüpfung der an sich physiologisch unwirksamen Lysergsäure mit dem ebenfalls unwirksamen Aminoalkohol zu dem hochwirksamen Amid, das mit dem natürlichen Ergobasin identisch ist, war möglich (48), wenn auch auf Umwegen, und wird heute technisch verwertet, so dass wenigstens eine erste Teilsynthese auf diesem schwierigen Gebiet gelungen ist. Die synthetische Darstellung des Ergobasins aus Lysergsäure und Aminoopropanol beweist zugleich, dass die Lysergsäure tatsächlich die unversehrte Grundsubstanz der Mutterkornalkaloide darstellt.

Versuche nach den üblichen Methoden, Säureamide der Lysergsäure herzustellen, scheiterten an der grossen Zersetzlichkeit der Lysergsäure in saurem Medium. Ein geeignetes Ausgangsmaterial fanden wir indessen im razemischen Isolysergsäure-hydrazid, das sowohl aus Lysergsäuremethylester als auch aus Mutterkornalka-

loiden direkt durch Erwärmen mit Hydrazinhydrat in guter Ausbeute darstellbar ist. Ausgehend von racemischem Isolysergsäurehydrazid lassen sich nach der von TH. CURTIUS entdeckten Reaktionsfolge (49) über das Azid, das wie ein Säurechlorid reagiert, mit Aminen in guter Ausbeute Säureamide der racemischen Isolysergsäure herstellen. Die Tabelle VI zeigt die Reaktionsfolge, wobei von einem Mutterkornalkaloid ausgegangen werden muss, weil die Lysergsäure synthetisch noch nicht zugänglich ist.

Tabelle VI.

Partialsynthese des Ergobasins.

Da sowohl das Aminopropanol wie die Lysergsäure je ein Asymmetriezentrum besitzen und da die Lysergsäure in Isolysergsäure isomerisierbar ist, so gibt es acht Isomere der Formel $C_{19}H_{23}O_2N_3$, die bei der Verknüpfung von Lysergsäure mit 2-Aminopropanol-1 entstehen können. Wir haben alle acht Isomeren dargestellt; sie sind in der folgenden Tabelle VII, durch ihre optischen Drehungen charakterisiert, zuerst die Gruppe der Lysergsäurederivate und dann die vier Isolysergsäureverbindungen, unter denen je zwei Paarlinge die entgegengesetzte optische Drehung aufweisen.

Tabelle VII

Die 8 Isomeren des Ergobasins, $C_{19}H_{23}O_2N_3$

	$[\alpha]_D^{20}$
d-Lysergs . - <i>l</i> -propanol-amid-(2) (natürliches Ergobasin)	+ 90° (in H ₂ O)
<i>l</i> -Lysergs . -d-propanol-amid-(2)	— 89° (in H ₂ O)
d-Lysergs . -d-propanol-amid-(2)	+ 58° (in H ₂ O) ¹⁾
<i>l</i> -Lysergs . - <i>l</i> -propanol-amid-(2)	— 59° (in H ₂ O) ¹⁾
d-Isolysergs . - <i>l</i> -propanol-amid-(2)	+ 414° (in CHCl ₃)
<i>l</i> -Isolysergs . -d-propanol-amid-(2)	— 415° (in CHCl ₃)
d-Isolysergs . -d-propanol-amid-(2)	+ 353° (in CHCl ₃)
<i>l</i> -Isolysergs . - <i>l</i> -propanol-amid-(2)	— 351° (in CHCl ₃)

¹⁾ Saures Oxalat.

Die Abbildung 11 zeigt, wie Bild und Spiegelbild, Krystallbilder von je zwei optischen Antipoden. In der Wirkung wird das natürliche Ergobasin, das aus d-Lysergsäure und *l*-2-Aminopropanol-1 besteht, von keinem seiner Isomeren übertroffen; nur die Verbindung mit dem d-2-Aminopropanol wirkt ungefähr gleich stark; das *l*-Lysergsäure-d-propanolamid-(2), der Antipode des Ergobasins, ist praktisch wirkungslos. Die Wirkung auf die glatte Muskulatur ist demnach bedingt durch die d-Lysergsäure und in ihr wiederum, wie erwähnt, durch die leicht hydrierbare Doppelbindung.

Auch wenn man Aminopropanol durch andere Aminoalkohole ersetzt, gelangt man zu hochwirksamen Substanzen. Die von uns

bisher künstlich dargestellten und untersuchten Homologen des Ergobasins (50) sind das um eine Methylgruppe ärmere Nor-ergobasin, ferner das um eine Methylgruppe reichere Methyl-ergobasin mit Aminobutanol als basischer Komponente, und das Isopropyl-ergobasin, dessen Aminoalkohol Leucinol sechs Kohlenstoffatome in verzweigter Kette enthält. Auch die Partial-synthese der acht Ergobasin-isomeren und der Homologen des Ergobasins ist von Herrn Dr. A. HOFMANN mit grossem Geschick durchgeführt worden.

Die relative Wirksamkeit beträgt beim Nor-ergobasin bezogen auf Ergobasin = 1 nur 0,3, sie steigt dann beim Methyl-ergobasin auf etwa 1,3 an, um beim Isobutyl-ergobasin wieder auf 0,3 zurückzufallen (50 a). Das Methyl-ergobasin ist von H. GUGGISBERG in Bern eingehend geprüft worden und hat von diesem hervorragenden Kenner der Wehenmittel eine günstige Beurteilung erfahren (51), so dass es unter der Bezeichnung „*Methergin*“ demnächst in die Therapie eingeführt werden soll. Auch dem Methyl-ergobasin kommt eine sehr rasche und kräftige, vielleicht noch etwas länger anhaltende Wirkung auf die Gebärmutter zu wie dem Ergobasin.

Vorläufig bleiben die Indikationen der Ergobasine als solche („*Bacergin*“, „*Methergin*“) oder kombiniert mit Ergotamin („*Neogynergen*“) auf das Gebiet der Geburtshilfe und Gynäkologie beschränkt, während die Alkaloide der Ergotamin- und der Ergotoxingruppe, vorab das Ergotamin, im „*Gynergen Sandoz*“ nicht nur bei den erwähnten Indikationen, sondern zugleich auf dem ausgedehnten Gebiet neuro-vegetativer Störungen immer mehr Verwendung finden.

Die sympathikolytische Wirkung von Mutterkornalkaloiden („*Ergotoxin*“) ist zuerst von H. H. DALE (13) einer eingehenden Analyse unterworfen worden. In neuerer Zeit hat besonders E. ROTH-LIN (52) in umfassenden Untersuchungen am Tier die pharmakologischen und toxikologischen Grundlagen geschaffen für die Anwendung des Ergotamins in der inneren Medizin und in der Neurologie. Diese exakten Experimente am Tier, die den klinischen Versuchen am Menschen voranzugehen haben, waren nur mit dem exakt dosierbaren Reinstoff möglich. Manche Störungen der Gesundheit, wie das nervöse Herzklopfen, die Basedowsche Krank-

heit, Jod-Basedow, Pruritus, die Nachtschweisse der Tuberkulösen, klimakterische Beschwerden, Magenatonie, Glaukom, die See-, die Eisenbahn- und Autokrankheit u. a. m. (53) beruhen auf Störungen des Gleichgewichts im autonomen Nervensystem, entweder direkt oder auf dadurch verursachten Störungen der innern Sekretion, also des hormonalen Geschehens. Bei den erwähnten Erkrankungen hat sich Ergotamin in vielen Fällen als Heil- oder Linderungsmittel erwiesen, wenn auch die Erklärung für seine Wirkung nicht immer so einfach ist, wie in manchen Fällen der Basedowschen Erkrankung, bei denen eine Ueberproduktion des Schilddrüsenhormons den Stoffwechsel abnorm steigert. ABDERHALDEN (54) konnte experimentell zeigen, dass Ergotamin dem Schilddrüsenhormon gegenüber als Antagonist wirkt.

Ergotamin ist ferner imstande, die Wirkung des Adrenalins aufzuheben, indem es z. B. im Tierversuch die durch Adrenalin normalerweise bedingte Blutdrucksteigerung in eine Blutdrucksenkung verwandelt. Auf dieser gegenüber Adrenalin antagonistischen Wirkung beruht wohl die Beobachtung, dass Ergotamin in manchen Fällen von Zuckerkrankheit die Wirkung des Insulins zu verstärken vermag.

Das sind einige Beispiele für das Eingreifen des Ergotamins in das Gebiet der innern Sekretion, sei es direkt oder über das autonome Nervensystem. Jedenfalls hat das Mutterkorn mit seinen spezifischen Wirkstoffen auch auf dem modernsten Gebiet der Biologie, dem Gebiet der Hormone, seine Bedeutung, nachdem es schon viel früher der Forschung die erste bekannt gewordene Muttersubstanz eines Vitamins, das Ergosterin, geliefert hat.

Von den Anwendungsgebieten des Ergotamins in der innern Medizin bzw. Neurologie sei noch die Migräne erwähnt, über deren Ursachen sich die Gelehrten noch streiten. In einem sehr grossen Prozentsatz von Migränefällen, den amerikanische Spezialisten (55) bis zu 90 % angeben, genügt die Einspritzung von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg Ergotamin, um auch schwere Migräneanfälle innerhalb kurzer Zeit zu coupieren. Wir verdanken Prof. K. KOTTMANN (56) in Bern eine der ersten Arbeiten über die rationelle Behandlung der Migräne mit Ergotamin bzw. „Gynergen“.

Relativ häufig, zumal in unserer Zeit, sind nervöse Störungen infolge allgemeiner Uebererregbarkeit. In diesen Fällen hat sich

das sympathikusdämpfende Ergotamin in Kombination mit den para-sympathikusdämpfenden Belladonna-Alkaloiden und einer kleinen Menge der zentral beruhigenden Phenyl-äthyl-barbitursäure im Kombinationspräparat „*Bellergal*“ als recht wirksam und beliebt erwiesen.

Der Verbrauch von Mutterkornalkaloiden ist durch die Ausweitung des Anwendungsgebietes erheblich gestiegen. Es ist freilich durch schonende Methoden zur Isolierung der Alkaloide möglich geworden, gegenüber der früheren Verarbeitungsweise ein Vielfaches der Wirksamkeit aus der Droge herauszuholen. Andererseits ist das Mutterkorn durch die Rationalisierung des Getreideanbaus immer seltener geworden. Wichtige Lieferanten wie Russland, eine Zeitlang auch Spanien, sind wegen politischer Störungen vom Markte ausgeschieden, so dass schon vor dem Krieg sich eine Knappheit an Mutterkorn guter Qualität bemerkbar machte, die durch steigende Preise nicht auszugleichen war, weil einfach die Ware fehlte. In Voraussicht dieser Bedrohung eines wichtigen Zweiges unserer Landesversorgung und unserer Exportindustrie, die übrigens weitaus den grössten Teil des Weltbedarfs an Mutterkorn-Reinpräparaten deckt, sahen wir uns schon vor Jahren veranlasst, Studien für die künstliche Züchtung des Mutterkornpilzes in Angriff zu nehmen. Da der Pilz auch auf künstlichen Nährböden wie Bierwürze, Kartoffelpurée u. dgl. ausgezeichnet gedeiht, so lag es nahe, ihn ähnlich wie z. B. die Hefe in grossen Mengen künstlich zu züchten. E. GÄUMANN (57), der Phytopathologe an der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich, hat in diesem Sinne unter grosser Variation der Versuchsbedingungen Untersuchungen angestellt, die von unserem eigenen Laboratorium unter möglichst genauer Einhaltung der Bedingungen, wie sie der Pilz in der Natur findet, fortgesetzt wurden. Es gelingt, auch auf künstlichen Nährböden unter Umständen sogar dunkelgefärbte, verhärtete Gebilde, sogenannte Pseudo-Sklerotien, zu erzeugen, doch haben wir bis jetzt die Bedingungen noch nicht gefunden, die den Pilz zur Bildung der wertvollen Alkaloide veranlassen. Zu den Nährböden zugesetztes Ergotamin verschwindet in wenigen Tagen; der Pilz benützt es als stickstoffhaltige Nahrung. Die künstliche Züchtung des Mutterkornpilzes in geschlossenen Anlagen hätte den grossen Vorteil, dass sie ohne Benützung der Roggenfelder das ganze Jahr über gleichmässig durchgeführt wer-

den könnte. Der Wert des Mutterkorns beruht indessen auf seinen Alkaloiden, und die produziert der Pilz bis jetzt nur auf den Aehren der Gramineen in den Sklerotien, aber wie die Tabelle I zeigt, auch hier nicht immer, da manche Ware des Handels praktisch alkaloidfrei ist. So bleibt uns bis heute nichts anderes übrig, als uns an die natürlichen Wachstumsbedingungen des Mutterkorns zu halten und den Weg zu gehen, den man z. B. bei der Zuckerrübe gegangen ist, als man durch Versuche die besten Bedingungen für das Wachstum und für einen möglichst hohen Zuckergehalt zu ermitteln suchte.

Schon vor vielen Jahren haben L. HECKE (58) und R. FALCK (59) gezeigt, dass es gelingt, Mutterkorn auf Roggen hervorzurufen, wenn man eine Aufschwemmung von Sporen des Pilzes vor oder während der Blütezeit des Roggens auf die Fruchtknoten im Innern der Aehren bringt. Die Infektion geschah durch Zerstäuben einer sporenhaltigen Flüssigkeit über dem blühenden Roggenfeld; sie wurde auch von uns geübt, war aber stark vom Zufall abhängig. Ein Wiener Botaniker, W. HECHT (60), konstruierte ein pistolenartiges Instrument, bei dem mit einer Mehrzahl von Hohladeln die infektiöse Sporensuspension in die noch geschlossenen Aehren vor der Blüte eingespritzt wird. Dadurch tritt die Infektion in einem frühen Entwicklungsstadium der Aehre ein, es bildet sich Honigtau, der dann die später blühenden Aehren sekundär infiziert. Dieses Verfahren wurde zur Fortsetzung unserer Züchtungsversuche im grossen von uns übernommen und weiter ausgebildet. Es ist uns gelungen, schon im Jahre 1939 mehrere 1000 kg durch künstliche Infektion erzeugtes Mutterkorn zu gewinnen. Im Berner Mittelland fanden wir bei Landwirten viel Verständnis und klimatisch die besten Bedingungen für unsere Versuche. Bei der Infektion und während der ganzen Vegetationszeit sollte das Klima weder trocken noch kalt sein. Wie jeder Pilz gedeiht auch *Claviceps purpurea* am besten in warmer, feuchter Luft. Vor allem Dr. A. BRACK, neuerdings auch Dr. O. ALLEMANN, haben die Versuche im grossen durchgeführt und in bestem Einvernehmen mit den Landwirten gefördert.

Bei der manuellen Infektion, bei der jede Aehre vermittels Hohladeln an einem pistolenartigen Instrument (Abb. 12 und 13) eingespritzt werden muss, vermag eine Arbeitskraft durchschnitt-

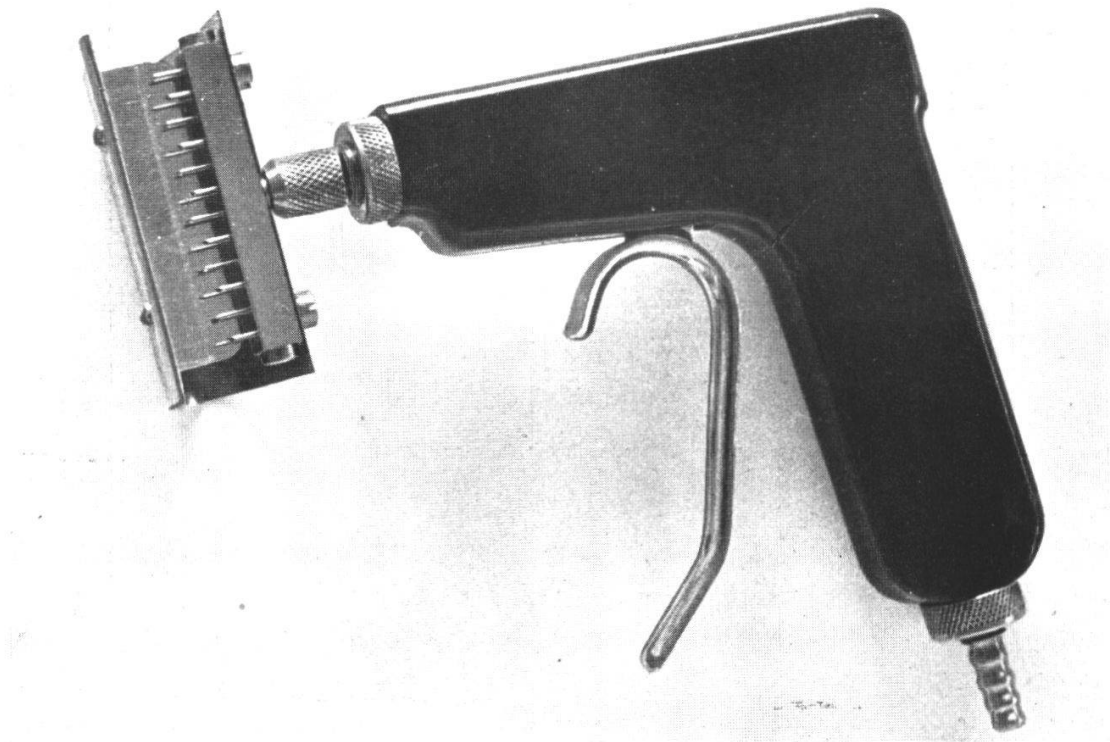


Abb. 12. Impfpistole nach W. Hecht. Die Impfflüssigkeit wird aus einem Vorratsgefäß durch einen Schlauch in den Stutzen am Griff der Pistole (rechts unten) eingeführt. Zur Impfung wird die Aehre in den „Aehrenfänger“ (links oben) eingelegt und gegen die Hohnadeln gedrückt. Hierauf erfolgt durch Betätigung des Abzugbügels die Injektion des Impfstoffes.



Abb. 13. Impfen mit der Impfpistole

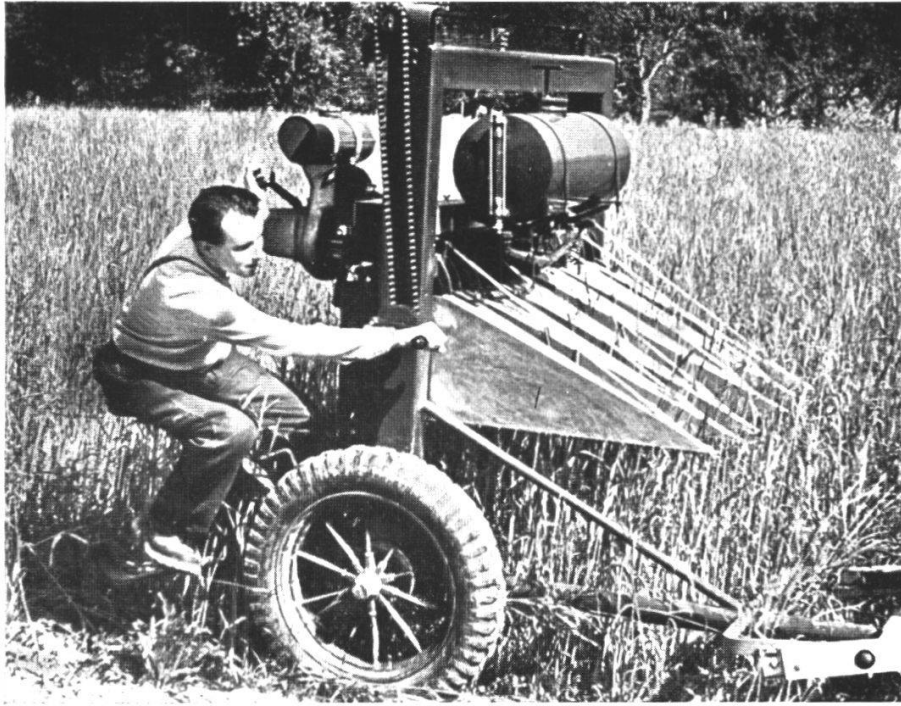


Abb. 14. Impfmaschine. Die auf einem Rahmen mit zwei Rädern montierte Impfmaschine wird von einem Pferd durch das mit Weglein im Radabstand unterteilte Feld gezogen. Dabei werden die Aehren durch die dreieckigen Abteiler in die Maschine geleitet, wo sie von Paaren von Walzen erfasst werden. Je eine der beiden Walzen ist dicht mit Nadeln besetzt, welche jede Aehre mehrfach anstechen. Der Impfstoff wird aus dem grossen Tank automatisch den Nadeln zugeführt, fliesst, soweit er nicht gebraucht wurde, ab und wird in den Tank zurückgepumpt. Das Rotieren der Walzen und das Pumpen des Impfstoffes wird durch einen hinter der Maschine befindlichen Motor angetrieben. Der mitfahrende Bedienungsmann stellt durch eine Hubvorrichtung den ganzen Impfmechanismus auf die Höhe der Aehren ein.



Abb. 15. Impfmaschine im Feld mit Weglein

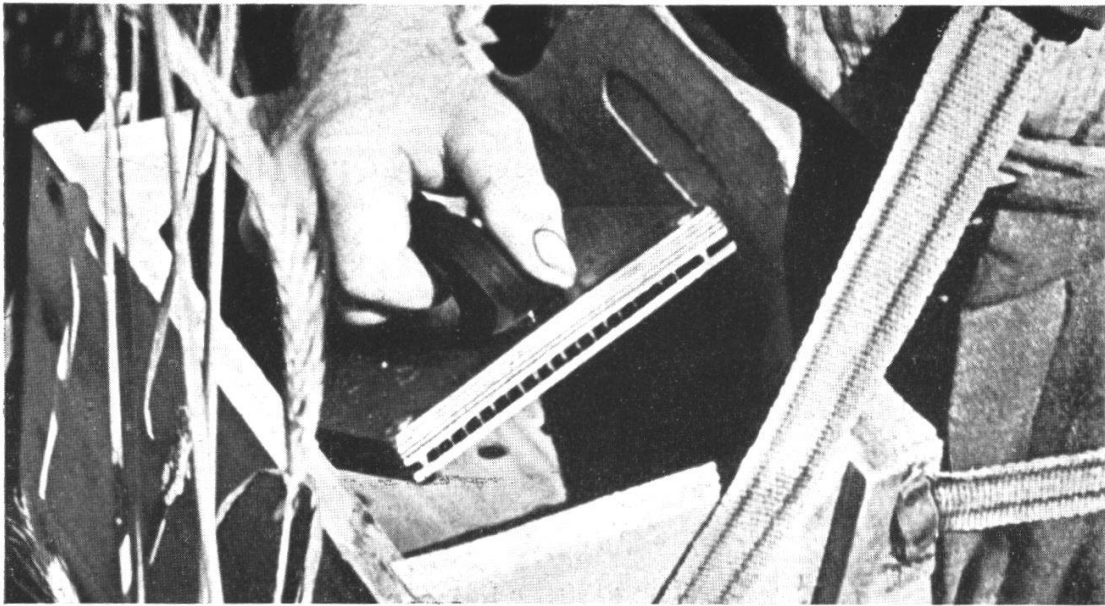


Abb. 16

Impfen mit dem „Impfbrett“. Auf einem Brett von ca. 13×18 cm Grösse stehen eine grosse Zahl von Nadeln mit Längsrinnen, die sich beim Eintauchen in die Impfflüssigkeit füllen. Durch ein zweites Brett ohne Nadeln werden die Aehren gegen die Nadelspitzen gedrückt und geimpft. Nach der Impfung sorgt ein durchlöchertes, federndes Brett für das Abstreifen der Aehren, wobei die Nadelrinnen sich wieder benetzen, so dass das Impfbrett erst nach 10—12 Impfungen wiederum in die Impfflüssigkeit eingetaucht werden muss.



Abb. 17

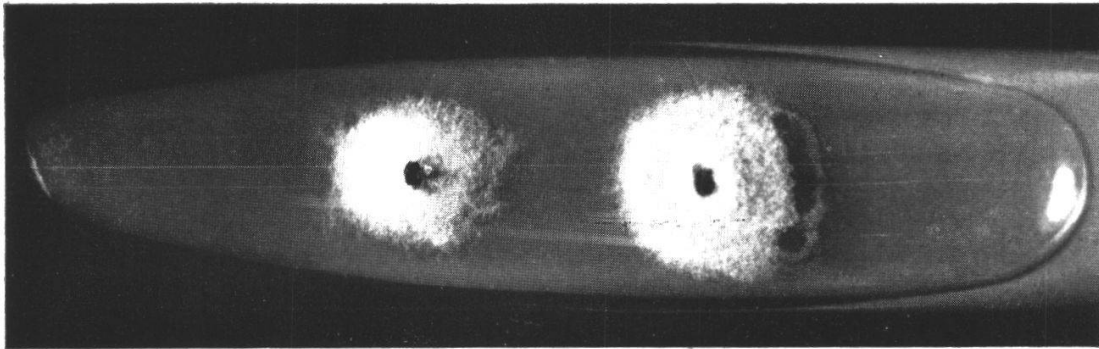


Abb. 18. Kulturen des Mutterkornpilzes auf Agar-Nährboden. Ca. 5 Tage altes Mycel

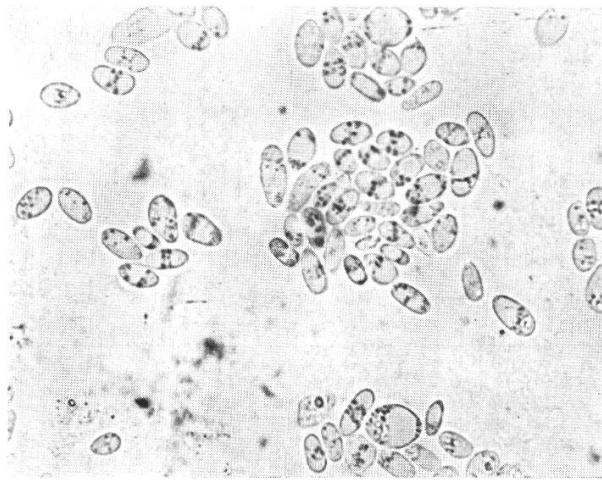


Abb. 19. Konidien des Mutterkornpilzes (Vergrößerung ca. 800-fach)



Abb. 20. Infizierte Roggenähren mit Honigtau

lich 1 a Roggen pro Tag zu impfen. Da die Impfzeit in der Regel mit der Heuernte zusammenfällt und sich vom Austritt der Aehre aus dem Halm bis zirka 8—10 Tage vor der Blüte erstreckt, also höchstens ein bis zwei Wochen günstig ist, so fehlte es im richtigen Moment nicht selten an Arbeitskräften. Wir waren genötigt, besonders für grosse Felder uns nach einer maschinellen Impfvorrichtung umzusehen.

Ein ungarischer Forscher, N. von BEKESY (61), hatte bereits vor mehreren Jahren eine Mutterkorn-Impfmaschine konstruiert, die indessen wieder aufgegeben wurde. Die Beschreibung von BEKESY diente uns als Grundlage, auf der wir zusammen mit der Maschinenfabrik BUCHER-GUYER in Niederweningen eine brauchbare Impfmachine konstruieren konnten (Abb. 14 und 15).

Für Roggenfelder an Berghängen ist die Maschine nicht geeignet. Im übrigen steht es jedem Landwirt, der Mutterkorn pflanzen will, frei, die Impfung mit von uns geliehenen Handinstrumenten auszuführen und dafür einen entsprechend höheren Preis für das produzierte Mutterkorn zu erlangen, als wenn die Impfung von unseren Arbeitskräften vorgenommen wird. Wir sind den „Handimpfern“ insofern weiter entgegengekommen, als wir ein Mittelding zwischen Impfpistole und Maschine in Form unseres sogenannten „Impfbrettes“ (Abb. 16 und 17) geschaffen haben. Man erreicht mit dem Impfbrett eine bis 10fache Arbeitsleistung wie mit der Impfpistole.

Der Impfstoff wird im Laboratorium bei einer Temperatur von etwa 25° auf halbfesten Nährböden gezüchtet, indem man ein Stückchen Mycel eines virulenten Stammes auf die Oberfläche des Nährbodens überimpft. Nach etwa einer Woche hat sich bereits ein ziemlich umfangreicher Pilzrasen gebildet (Abb. 18), der schliesslich den ganzen Nährboden überwuchert. Die in grossen Reagenzgläsern gezüchteten Kulturen lassen sich leicht mit der Post verschicken und werden an der Impfstelle mit Wasser angerieben und so weit verdünnt, dass etwa 100 Konidien (Abb. 19) im mm³ vorhanden sind. Die Impfflüssigkeit wird nun entweder mit der Impfpistole (Abb. 12 und 13) oder mit der Impfmachine (Abb. 14 und 15) oder mit dem Impfbrett (Abb. 16 und 17) in die eben aus den Blattscheiden ausgetretenen Roggenähren

am besten etwa 14 Tage vor der Roggenblüte eingespritzt. Um möglichst wenig Roggenpflanzen zu zertreten, hat man schon bei der Aussaat des Roggens etwa 50 cm breite Wege im Abstand der beiden Räder der Impfmachine offen gelassen (siehe Abb. 15).

Nach 12—14 Tagen setzt die Bildung von Honigtau ein, der besonders nach feuchtwarmen Nächten in grossen Tropfen an den Aehren erscheint (Abb. 20). Nach wenigen Wochen erscheinen auch bereits die primär entstandenen Sklerotien, die sich so rasch entwickeln, dass sie schon vor der Reife des Roggens ausgewachsen sind und gesammelt werden, während die durch den Honigtau sekundär erzeugten Sklerotien etwa 14 Tage später auftreten; diese machen in der Regel den Hauptteil des Ertrages aus und werden kurz vor der Roggenernte abgelesen. Es wurden bis zu 54 allerdings nur kleine Mutterkörner an einer künstlich infizierten Aehre gezählt. Die Abb. 21 stellt eine Aehre mit 30 wohl ausgebildeten Sklerotien dar.

In ganz vereinzelt Fällen — wir haben bisher drei beobachtet — haben sich nach der Impfung mit der Maschine Sklerotien aus den Knoten von Roggenhalmen, die an diesen Stellen angestochen waren, gebildet (Abb. 22). Diese Beobachtung zeigt, dass die Sklerotienbildung nicht unbedingt auf den Roggenfruchtknoten lokalisiert ist.

Es ist uns durch Züchtung eines Pilzstammes aus einem ungefärbten Mutterkorn gelungen, in einem ersten Versuch über 70 kg einer Leukoform von Sklerotien zu züchten, die qualitativ normalen Gehalt von Alkaloiden aufweisen; die quantitative Untersuchung der Alkaloide ist noch nicht durchgeführt. Die Abb. 23 zeigt Leukosklerotien neben normalem Mutterkorn.

Wie in der Landwirtschaft überhaupt, vielleicht sogar noch mehr als bei dem klima-empfindlichen Weinbau, ist der Erfolg der Mutterkornkultur vorläufig noch vom Wetter abhängig. Wir haben indessen mehrfach Ernten von mehreren 100 kg Mutterkorn pro ha erlebt.

Im Hinblick auf den feldmässigen Mutterkornanbau stellt sich die Frage, ob denn die künstliche Infektion der Roggenfelder nicht kulturellen Rückschritt bedeute und die Volksgesundheit erneut bedrohe, nachdem die Landwirtschaft endlich so weit war,

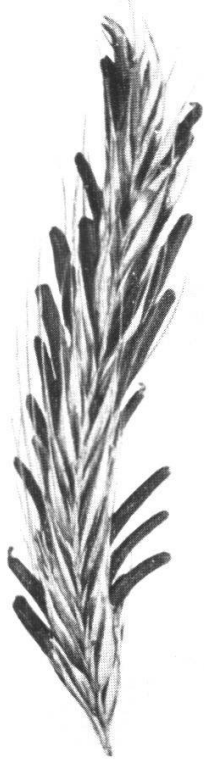


Abb. 21. Künstlich infizierte Roggen-
ähre mit 30 Sklerotien

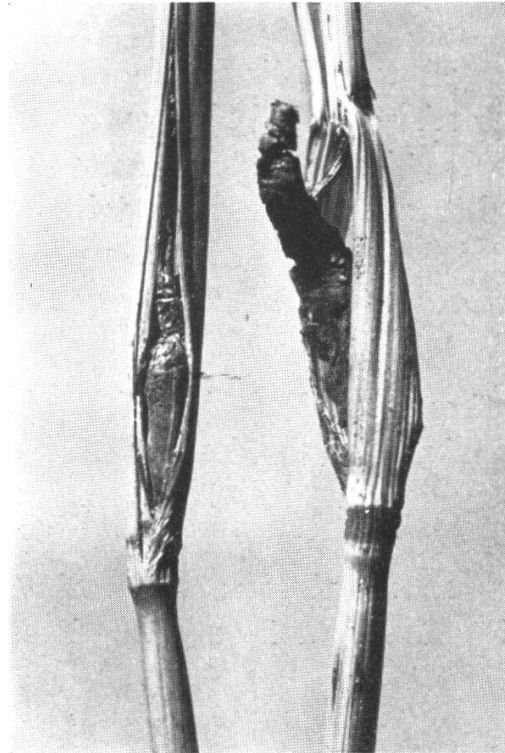


Abb. 22. Sklerotien-Bildung an einem
Halmknoten von geimpftem Roggen

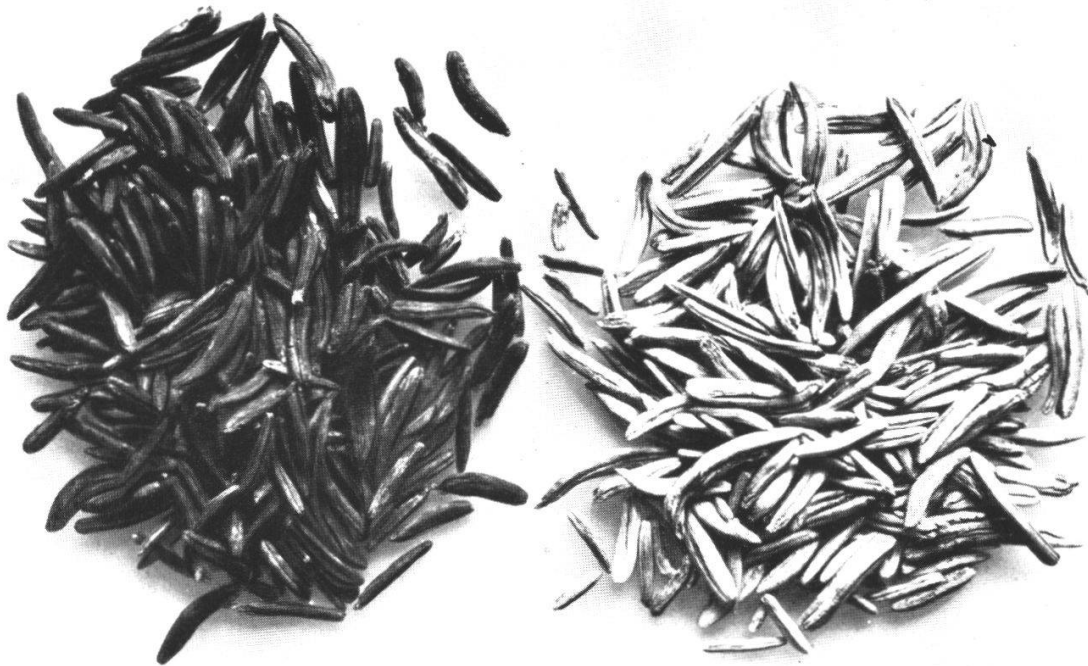


Abb. 23. Normales Mutterkorn und künstlich gezüchtete Leukosklerotien

dass das Mutterkorn in manchen Gegenden so selten wurde, dass selbst die Landbevölkerung es kaum mehr kennt. Dem kann entgegengehalten werden, dass gerade durch die systematische Bearbeitung des Problems und die Versuche im grossen die Landbevölkerung aufgeklärt worden ist. Der hohe Preis, der für Mutterkorn bezahlt wird, regt zum Sammeln auch des wild wachsenden Mutterkorns an und entfernt es damit aus dem Getreide, so dass es in unserem Lande heute kaum mehr vorkommen dürfte, dass mutterkornhaltiger Roggen für die Ernährung von Menschen oder Tieren verwendet wird.

Die Infektionsgefahr für benachbarte Roggenfelder ist nicht gross. Bei sorgfältig überwachter Impfung wird erreicht, dass in der Regel nur wenige Meter von den geimpften Roggenähren entfernte Roggenfelder keinen stärkeren Mutterkornbefall aufweisen als er in der betreffenden Gegend natürlicherweise auftritt. Im Gegensatz zur natürlichen Infektion, die primär durch Flugsporen erfolgt, impfen wir mit Flüssigkeit, welche die Sporen nicht wegfliegen lässt. Wir erfreuen uns denn auch von seiten der verantwortlichen Behörden des besten Verständnisses. Der Ausfall an Roggen durch die Mutterkornkultur ist, gemessen an der Gesamt-Getreideproduktion des Landes, verschwindend und steht wertmässig in keinem Verhältnis zu der Produktion hoch veredelter pharmazeutischer Spezialpräparate und von Reinsubstanzen, die im Handel mit dem Ausland als erwünschte Kompensationsartikel dienen können und dadurch indirekt unserer Landesversorgung zugute kommen. Dass der Eigenbedarf unseres Landes an zuverlässigen Mutterkornpräparaten zum medizinischen Gebrauch auf Jahre hinaus gesichert ist, auch wenn die Zufuhr von Mutterkorn aus dem Ausland ganz ausbleiben sollte, haben wir nicht zuletzt der künstlichen Mutterkorn-Impfung zu verdanken.

Wir sind den eidgenössischen Versuchsanstalten dankbar, dass sie sich durch eigene Versuche selbst ein Bild von der Mutterkornkultur machten und uns in mancher Hinsicht, z. B. in bezug auf die Auswahl geeigneter Roggensorten, beraten. Vielleicht erleben wir es noch, dass die Schweiz, die bisher Mutterkorn für Millionenbeträge aus dem Ausland beziehen musste, mit hochwertiger Ware das Ausland bedienen kann und dass gerade unserer Bergbevölkerung, vor allem den kinderreichen Familien, aus der Mut-

terkornkultur mit der Zeit ein lohnender Nebenverdienst erwächst. Sowohl das Impfen mit Handinstrumenten wie das Sammeln des Mutterkorns kann von Kindern leicht erlernt und besorgt werden.

Mit der Geschichte des Mutterkorns, von der wir im Rahmen dieses Vortrages nur in groben Zügen ein Bild geben konnten, haben wir wichtige Etappen in der Entwicklung der Biologie durchlaufen. Wenn man den Anfang einer Wissenschaft dahin verlegt, wo Erscheinungen auf Grund klarer Erkenntnis gedeutet werden können, so reicht die Geschichte des Mutterkorns weit in die vorbiologische Zeit unserer Kultur zurück, in die Zeit, wo das Mutterkorn heimtückisch das tägliche Brot vergiftete und wie die damals noch unerkannten Urheber von Epidemien Menschen dahinflachte oder verstümmelte. Anfänglich rein empirisch, später auf Grund wissenschaftlicher Erkenntnis ist das Mutterkorn in den Dienst des Menschen gestellt worden. In vielgestaltiger Zusammenarbeit haben Vertreter der biologischen Wissenschaften: Botaniker und Parasitologen, Pharmazeuten und Biochemiker, Pharmakologen und Mediziner, Landwirte und Industrielle ein uraltes Problem bewältigt und einer praktischen Lösung zugeführt.

Literatur

1. R. STÄGER, Bot. Ztg. **61**, 111 (1903); Mitt. Naturforsch. Ges. Bern, **1922**, 11 (1923).
2. E. MELLANBY, Brit. Med. Journ., **1930 I**, 677.
3. R. KOBERT, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Universität Dorpat **1**, 1 (1889).
4. R. DURRER, Mitt. der Antiquarischen Gesellschaft in Zürich, **24**, 233 (1898).
5. A. TSCHIRCH, Die Antönierkapelle neben dem Rathaus in Bern, „Der Bund“ Nr. 604 vom 27. Dezember 1937.
6. R. FÜLÖP-MILLER, Kampf gegen Schmerz und Tod, S. 5, Südost-Verlag, Berlin 1938.
7. J. STEARNS, Medical Repository of New York **5**, 308 (1808).
8. L. N. VAUQUELIN, Ann. Chim. Phys. **3**, 337 (1816).
9. A. TSCHIRCH, Schweiz. Apoth.-Ztg. **55**, 305, 317, 329, 345, 357. (1917).
10. C. TANRET, C. R. Acad. d. Sci., **81**, 896 (1875).
11. G. BARGER und F. H. CARR, J. Chem. Soc. **91**, 337 (1907).
12. F. KRAFT, Arch. Pharmaz. **244**, 336 (1906), **245**, 644 (1907).
13. H. H. DALE, On some physiological actions of Ergot, J. Physiol. **34**, 163 (1906).
14. A. STOLL, Verh. d. Schweiz. Naturforsch. Ges., Neuenburg 1920, 190; K. SPIRO und A. STOLL, Schweiz. med. Wschr. **51**, 525 (1921); A. STOLL, Schweiz. Apoth.-Ztg. **60**, 341, 358 und 374 (1922); Naturwiss., **11**, 697 und 720 (1923); A. STOLL und E. ROTHLIN, Schweiz. med. Wschr. **57**, 106 (1927); A. STOLL, Verh. dtsh. pharmak. Ges., Arch. exp. Path. und Pharmakol. **138**, 111 (1928). Siehe auch die späteren zusammenfassenden Arbeiten: A. STOLL, Ein Gang durch biochemische Forschungsarbeiten, Berlin (Springer) 1935; Ueber die Isolierung empfindlicher Naturstoffe, Mitt. aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene **25**, 196 (1934); Bull. Sci. pharmacol. **43**, (No. 8—9), 456 (1936); Wien. klin. Wschr. **49**, (Nr. 50) 1513 (1936); Bull. Féd. Inter. Pharmaceutique **18**, 115 (1937); Quelques exemples illustrant la parenté entre les principes actifs d'origine végétale et animale, J. Pharmacie et Chim. **28**, 226 (1938).
15. A. STOLL, Schweiz. med. Wschr. **70**, 594 (1940).
16. H. GUGGISBERG, Schweiz. med. Wschr. **51**, 750 (1921); **54**, 97 (1924).
17. C. TANRET, J. Pharm. et Chim. **19** [V], 225 (1889); C. R. Acad. d. Sci., **147**, 75 (1908).
18. E. MELLANBY, E. SURIE und D. C. HARRISON, Biochem. J. **23**, 710 (1929).
19. G. BARGER und H. H. DALE, J. Physiol. **41**, 19 (1910).
20. G. BARGER und H. H. DALE, J. Chem. Soc., **97**, 2592 (1910).
21. A. J. EWINS, Biochem. J. **8**, 44 (1914).
22. C. TANRET, C. R. Acad. d. Sci., **149**, 222 (1909).

23. S. SMITH und G. M. TIMMIS, J. Chem. Soc., 1937, 396.
24. A. STOLL und E. BURCKHARDT, Z. physiol. Chem. 250, 1 (1937); 251, 287 (1938).
25. G. BARGER und A. J. EWINS, J. Chem. Soc., 97, 284 (1910); 113, 235 (1918).
26. Unveröffentlichte Privatmitteilungen.
27. S. SMITH und G. M. TIMMIS, J. Chem. Soc., 1931, 1888.
28. S. SMITH und G. M. TIMMIS, J. Chem. Soc., 1930, 1390.
29. A. STOLL und A. HOFMANN, unveröffentlicht.
30. A. STOLL und A. HOFMANN, unveröffentlicht.
31. C. TANRET, Ann. Chim. et Phys. 17 [V], 493 (1879).
32. S. SMITH und G. M. TIMMIS, J. Chem. Soc., 1932, 763.
33. W. A. JACOBS, J. biol. Chem. 97, 739 (1932).
34. W. A. JACOBS und L. C. CRAIG, J. biol. Chem. 104, 547 (1934).
35. W. A. JACOBS und L. C. CRAIG, J. Am. Chem. Soc., 60, 1701 (1938); L. C. CRAIG, T. SHEDLOVSKY, R. G. GOULD, JR. und W. A. JACOBS, J. biol. Chem. 125, 289 (1938).
36. W. A. JACOBS, L. C. CRAIG, J. Org. Chem. 1, 245 (1936).
37. A. STOLL und B. BECKER, unveröffentlicht.
38. CHINOIN A.-G. und E. WOLF, Schwz. Pat. Nr. 160, 898.
39. W. KÜSSNER, Mercks Jahresberichte 47, 5 (1933).
40. A. und L. KOFLER, Z. angew. Chem. 50, 620 (1937).
41. H. H. DALE, Schweiz. med. Wschr. 65, 885 (1935).
42. H. W. DUDLEY und C. MOIR, Brit. Med. J. 1935, 520.
43. M. S. KHARASCH und R. R. LEGAULT, Science 81, 388 und 614 (1935).
44. M. R. THOMPSON, Science 81, 636 (1935).
45. A. STOLL und E. BURCKHARDT, C. R. Acad. Sci., 200, 1680 (1935); Bull. Sci. pharmacol. 42, 257 (1935).
46. C. MOIR, Brit. Med. J. 1932, 1119.
47. M. S. KHARASCH, H. KING, A. STOLL und M. R. THOMPSON, Schweiz. med. Wschr. 66, 261 (1936).
48. A. STOLL und A. HOFMANN, Z. physiol. Chem., 251, 155 (1938).
49. Vgl. z. B. die Literatur bei C. NÄGELI, Helv. Chim. Acta 11, 609 (1928).
50. A. STOLL und A. HOFMANN, unveröffentlicht.
- 50 a. E. ROTHLIN, unveröffentlicht.
51. Unveröffentlicht.
52. E. ROTHLIN, Schweiz. med. Wschr. 52, 978 (1922); Arch. internat. Pharmacodyn. 27, 459 (1923); Klin. Wschr. 4, 1437 (1925); Rev. neur. 33, I, 1108 (1926); Rev. Pharmacol. 1, 103 (1928); J. Pharmacol. (Am.) 36, 657 (1929); Schweiz. med. Wschr. 60, 1001 (1930); Arch. exp. Path. und Pharmacol. 171, 555 (1933); Schweiz. med. Wschr. 64, 188 (1934); Arch. exp. Path. und Pharmacol. 184, 69 (1936); Praxis 25, 735 (1936); Münch. med. Wschr. 84, 321 (1937); Schweiz. med. Wschr. 68, 971 (1938).
53. Von insgesamt weit über 1000 Publikationen über „Gynergen“ (Ergotaminatrat), von denen zirka 450 experimentelle und über 600 klinische Untersuchungen betreffen, zitieren wir im folgenden eine kleine Aus-

wahl der Arbeiten über internistische, neurologische und dermatologische Indikationen:

- D. ADLERSBERG und O. PORGES, Ueber die Behandlung des Morbus Basedow mit Ergotamin (Gynergen), *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1489; Ueber das Schicksal der mit Ergotamin behandelten Basedowkranken, *Med. Klin.* **1930 II**, 1442. — F. MERKE, Ueber die Wirkung des Gynergens beim Morbus Basedowi, *Schweiz. med. Wschr.* **57**, 833 (1927). — F. MERKE und W. EISNER, Der Einfluss des Ergotamins auf das Elektrokardiogramm beim Hyperthyreoidismus, *Dtsch. Z. Chir.* **210**, 239 (1928). — W. BRACK, Ueber das Wesen und die Bedeutung der alimentären Hämoklasie, *Z. ges. exper. Med.* **51**, 525 (1926); **61**, 150 (1928). — R. THIEL, Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluss des Ergotamins (Gynergen) auf den Augendruck beim Glaukom, *Klin. Mbl. Augenheilk.* **77**, 753 (1926). — E. BARATH, Ueber die Ergotamintherapie bei inneren Erkrankungen, *Z. klin. Med.* **1926**, 719. — M. CHIRAY und P. CHENE, Essai sur l'activité du tartrate d'ergotamine dans l'atonie gastrique et vésiculaire, *Arch. Mal. Appar. digest.* **21**, 590 (1931). — K. LEONHARD, Behandlungserfolg mit Atropin und Ergotamin bei Manischen und Melancholischen, *Arch. Psych. und Nervenkrankheiten* **97**, 293 (1932); weitere Behandlungserfolge mit Atropin bei Manie und Ergotamin bei Melancholie, *Z. ges. Neur. und Psych.* **151**, 331 (1934). — V. FRIIS-MÖLLER, Gynergenbehandlung af Herpes-Zoster, *Ugeskr. Laeg.* **1940**, 1119. — F. BEZANCON u. A. JACQUELIN, Hémoptysies et troubles vaso-moteurs, *Presse méd.* **37**, 733 (1929). — Z. FORSCHNER, Gynergen als schweisshemmendes Mittel, *Med. Klin.* **1933**, 262. — H. KAHR, *Konservative Therapie der Frauenkrankheiten*, Verlag Julius Springer, Wien **1934**, S. 28 u. 52. — J. P. BOUCKAERT u. A. NOYONS, Diminution du métabolisme basal sous l'influence du tartrate d'ergotamine (Gynergène) chez les Basedowiens, *Annales de la soc. scientifique de Brux.* **45**, Heft 3 u. 4 (1926). — G. GANTER, Ueber die Ausschaltung des vegetativen Nervensystems im Kreislauf, *Arch. exp. Path. u. Pharm.* **113**, 129 (1926). — L. HEUMANN, Sympathicus und Tuberkulotherapie, *Beitr. Klin. Tbk.* **69**, 54 (1928). — H. W. MAIER, L'ergotamine, inhibiteur du sympathique, considérée en clinique comme moyen d'exploration et comme agent thérapeutique, *Rev. neur.* **33**, I, 1104 (1926). — C. L. C. van NIEUWENHUIZEN, Over den „snellen pols“. Clinisch beeld en bevindingen, aetiologie en pathogenesis, Invloed van gynergeen, *Ndd. Tsch. Geneesk.* **84**, I, 614 (1940). — A. STOEKLY, Zur Gynergenbehandlung des Herpes Zoster, *Schweiz. med. Wschr.* **72**, 1305 (1942). — R. STAEHELIN, Ueber allergische Krankheiten, *Schweiz. med. Jahrbuch* **1930**, 72. — W. LÖFFLER, Zur Röntgenbestrahlung des Morbus Basedowi und der Hyperthyreosen (Diskussion). *Schweiz. med. Wschr.* **63**, 173 (1933).
54. E. ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER, *Pflügers Archiv.* **216**, 697 (1927).
55. Vgl. z. B. W. G. LENNOX, *New Engld. J. Med.* **210**, 1061 (1934); *J. amer. med. Assoc.* **105**, 169 (1935); — M. E. O'SULLIVAN, *J. amer. med. Assoc.* **107**, 1208 (1936); — W. M. van der SCHEER, *Ndd. Tsch.*

- Geneesk. 82, 5843 (1938); — T. J. C. von STORCH, Nervenarzt, 10, 469 (1937).
56. K. KOTTMANN, Schweiz. med. Wschr. 63, 572 (1933).
57. J. KREBS, Untersuchungen über den Pilz des Mutterkorns, *Claviceps purpurea* Tul. Diss. E. T. H. Zürich 1936.
58. L. HECKE, Schweiz. Apoth.-Ztg. 59, 277 u. 293 (1921); 60, 45 (1922).
59. R. FALCK, Pharmaz. Ztg. 67, 777, 786, 801, 825 u. 850 (1922).
60. Schweiz. Pat. Nr. 211, 619 (1940).
61. N. v. BEKESY, Zbl. Bakter. Abt. II, 99, 321 (1938).
-