Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Halle. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Harnack.)

Ueber einen neuen, wirksamen, wasserlöslichen Bestandteil des Mutterkorns.

Von Prof. Dr. Ernst Vahlen, Privatdozenten und Assistenten am Institut.

Seitdem man im Laufe des vorigen Jahrhunderts den Rohstoffen des Pflanzenreiches die wirksamen Bestandteile in reinem Zustande zu entziehen gelernt hat, sind Drogen und daraus hergestellte pharmazeutische Präparate immer mehr in den Hintergrund gedrängt und in einem beträchtlichen Teile ihres Anwendungskreises durch einheitliche, meist schön kristallisierende Substanzen ersetzt worden. Diese Erscheinung entsprach so sehr einer selbstverständlichen Forderung jeder vernünftigen Arzneiverordnung, daß sie sich in den meisten Fällen ohne Widerspruch vollzog. Ist doch nichts natürlicher als der Wunsch, heftig und unter Umständen sogar tödlich wirkende Stoffe nur dann als Arzneimittel zu gebrauchen, wenn sie ihrer Natur nach einer genauen Quantitätsbestimmung zugänglich sind. Aber abgesehen von diesem handgreiflichen, keiner weiteren Erklärung bedürftigen Nutzen ist die Auffindung der wirksamen Stoffe in den Arzneipflanzen und die Kunst, sie aus dem Gemenge zahlloser Substanzen zu isolieren, für die pharmakologische Forschung von prinzipieller Bedeutung geworden.

Überall, wo ein Stoffgemenge, einem lebenden Organismus einverleibt, gewisse Veränderungen hervorbringt, ist die Frage zu beantworten: welche Substanzen dieses Gemenges sind die Träger der beobachteten Wirkungen, und welchen Anteil nimmt jede von ihnen an dem verwickelten Bilde, das bei der Störung verschiedener Funktionen durch mehrere gleichzeitig in Tätigkeit gesetzte Ursachen in die Erscheinung tritt? Es handelt sich also darum, einzelne Stoffe abzusondern und ihre Beziehung zu bestimmten Wirkungen festzustellen. Eine befriedigende Klarheit in diesem Punkte ist erst dann erreicht, wenn die gefundenen Stoffe in vollkommener Reinheit dargestellt sind, d. h. wenn der Beweis ge-

lungen ist, daß sie zweifellos als chemische Individuen angesehen werden müssen. Ein chemisches Individuum ist durch eine Reihe von Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Siedepunkt, Kristallform, Verhalten zum polarisierten Licht, Löslichkeit, gewisse chemische Reaktionen, elementare Zusammensetzung etc., charakterisiert, indem das Zusammentreffen mehrerer dieser Eigenschaften die Möglichkeit bietet, eine Substanz, wo man ihr auch immer begegnen mag, in der Natur oder im Laboratorium des Chemikers, stets als solche wiederzuerkennen und mit keiner anderen zu verwechseln. Ein chemisches Individuum muß unter gleichen Bedingungen stets die gleichen Wirkungen ausüben. Wenn man zuweilen liest, daß ein Stoff, dessen chemische Individualität ein für allemal feststeht, in einem Falle sich weniger wirksam erwiesen habe als in einem anderen, so kann dies gar nichts anderes heißen, als daß entweder die Versuchsbedingungen nicht dieselben geblieben sind, oder daß die Substanz sich nicht in reinem Zustande in den Händen des Experimentators befunden hat. Ähnliches gilt von der Angabe, ein als chemisches Individuum charakterisierter Stoff habe in gewisser Frist seine Wirksamkeit eingebüßt. Dann sind an diesem Stoffe auch ganz bestimmt gewisse chemische Eigenschaften verändert worden, d. h. das ursprünglich vorhandene chemische Individuum hat sich in ein anderes oder in mehrere andere verwandelt, es hat sich zersetzt. Diese chemische Veränderung muß sich auch unabhängig von der Wirkung in exakter Weise dartun lassen. Ist also für ein chemisches Individuum, wie jede seiner übrigen Eigenschaften, so auch seine Wirkung auf den lebenden Organismus unter denselben Bedingungen stets dieselbe, so darf doch keineswegs umgekehrt geschlossen werden, daß ein Stoff, der unter gleichen Bedingungen stets dieselben Wirkungen ausübt, ein chemisches Individuum sei. Es ist ohne weiteres klar, daß nicht nur ein reiner Stoff, sondern auch ein Stoffgemenge von konstanter Zusammensetzung (welche konstante Zusammensetzung zwar jedes chemische Individuum aufweist, die aber für sich allein nicht imstande ist, von der chemischen Individualität eines Stoffes zu überzeugen) unter gleichen Bedingungen auch dieselben Wirkungen haben muß. Die Entscheidung, ob ein wirksamer Stoff ein chemisches Individuum ist oder nicht, kann einzig und allein durch die chemische Untersuchung gewonnen werden, nie und nimmer durch noch so zahlreiche und geistreich variierte physiologische Experimente. Hier und da hat man einer Substanz, die man sonst nicht näher zu charakterisieren, deren chemische Individualität man wenigstens nicht zu erweisen vermochte, eine „physiologisch einheitliche“ Wirkung zugesprochen. Wenn mit dieser jedenfalls sehr unklaren Ausdrucksweise gemeint sein sollte, daß das Bild, welches die Wirkung jener Substanz darbot, einen Rückschluß auf die einheitliche Natur jener Substanz rechtfertigte, so kann nicht eindringlich genug vor einem verhängnisvollen Irrtum gewarnt werden. Es gibt keine einzige im Organismus hervorgebrachte Veränderung (geschweige denn einen Komplex von solchen), die ihrer Natur nach als Folge einer einzigen wirksamen Ursache gedacht werden müßte. Nichts ist leichter als eine Anzahl chemischer Individuen zu bezeichnen, die alle die gleiche Wirkung (ihren Grundzügen nach) aufweisen. Denkt man sich die Reihe von Substanzen, die digitalisähnliche Wirkung besitzt, miteinander gemengt einem Tiere beigebracht, so wird man kein wesentlich anderes Vergiftungsbild entstehen sehen, als wenn nur ein einziger dieser Stoffe (in entsprechender Quantität) zu dem Versuche angewandt worden wäre. Auf der andern Seite gibt es chemische Individuen genug, die ein aus so mannigfachen, vielfach sogar sich scheinbar widersprechenden Zügen zusammengesetztes Vergiftungsbild zustande bringen, daß, ließe prinzipiell die Gesamtheit der Wirkungen einen Schluß auf Einheit oder Vielheit wirkender Stoffe zu, man sich ohne Zaudern für die zweite Alternative entscheiden müßte.

Geben die Wirkungen eines Stoffes auch keinen Anhaltspunkt dafür, ob man es mit einer einheitlichen Substanz zu tun hat oder nicht, so leistet doch das physiologische Experiment bei Aufsuchung der wirksamen Bestandteile eines Gemenges nicht nur wertvolle Dienste, sondern ist in vielen Fällen zur Erreichung des gesteckten Zieles unumgänglich notwendig. Gelingt es nämlich, ein wirksames Gemenge in einzelne Stoffgruppen zu zerlegen, von denen jede nur einen Teil der Gesamtwirkungen jenes Gemenges aufweist, sodaß jede Gruppe Wirkungen zeigt, die keiner anderen zukommt, und wiederum keine der Wirkungen besitzt, die irgend eine der anderen Gruppen auszeichnet, so muß geschlossen werden, daß jenes Stoffgemenge mindestens so viele Stoffe verschiedener Wirkung enthält, als solche Gruppen vorliegen.

Ein schönes Beispiel, wie die Kenntnis der Wirkungen eines kompliziert zusammengesetzten Naturproduktes einen deutlichen Hinweis auf die Zahl der darin wirksamen Stoffe liefern kann, bietet das Mutterkorn, das eine ganz beson-

dere Stellung unter den Arzneidrogen beansprucht. Das Mutterkorn ist die einzige Droge, deren Giftwirkungen sich zuerst in endemisch auftretenden Krankheiten offenbaren.

Diese Mutterkornepidemien, durch Vermahlen und Verbacken mutterkornhaltigen Getreides entstanden, traten in zwei verschiedenen, örtlich meist weit voneinander getrennten Formen auf, indem die eine diese Landstriche bevorzugte, die andere jene. Die eine Art der Krankheit war durch kalten Brand charakterisiert, der die peripheren Körperteile am frühesten befiel, sodaß die Erkrankten „ohne allen Schmerz ein oder mehrere Glieder von den Fingern oder Zehen, die durch den kalten Brand ergriffen oder abgefallen waren, in den Handschuhen oder Strümpfen wiederfinden“¹⁾ Die andere Art der Mutterkornkrankheit war durch „ein heftiges Jucken oder Kriebeln in der äußeren Haut, Schmerzen, Zuckungen und allgemein wiederkehrende Krämpfe . . .“²⁾ gekennzeichnet. Die erste Form, die in früheren Jahrhunderten besonders häufig gewisse Provinzen Frankreichs heimsuchte, wurde als Ergotismus³⁾ gangraenosus, die andere, hauptsächlich in Deutschland beobachtete, als Ergotismus convulsivus (Kriebelkrankheit) bezeichnet. Trotzdem die in diesen verheerenden Volkskrankheiten zutage getretenen giftigen Eigenschaften des Mutterkorns im Wechsel der Jahrhunderte in einer unübersehbaren Reihe von Abhandlungen ausführlich dargestellt und in ihren mannigfachen Beziehungen zur Krankheitslehre, Volkswohlfaht und Landwirtschaft eingehend geschildert worden sind und überdies schon frühzeitig (seit der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts) die Schädlichkeit des Mutterkorns auch experimentell an den verschiedensten Tiergattungen festgestellt worden ist, blieb seine Wirkung auf die Gebärmutter zwar nicht vollkommen verborgen, wurde aber nicht hinreichend beachtet und die Kenntnis davon nicht nachdrücklich genug verbreitet, um dem Mutterkorn einen dauernden Platz im Arzneischatz zu erobern. Dies gelang erst im Anfang des verflossenen Jahrhunderts den Empfehlungen nordamerikanischer Aerzte, deren Erfahrungen über die erfolgreiche Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshilfe zuerst durch eine Mitteilung Oliver Prescotts⁴⁾ in Europa öffentlich bekannt wurden.

Prescott bezeichnete als die erste Veröffentlichung, durch die seine Landsleute auf diesen Gegenstand aufmerksam gemacht worden waren, einen Brief des Dr. Stearns an Dr. Akerly (enthalten im New York Medical Repository Vol. II, 308), worin das Mutterkorn pulvis parturiens genannt worden war. Zwar bestätigte Prescott im großen und ganzen die Angaben von Stearns, doch war er nicht so glücklich wie dieser, der seiner eigenen Aussage nach sich nicht ein einziges Mal in seinen Erwartungen von den Wirkungen des Mutterkorns auf die Gebärmutter getäuscht sah. Vielmehr erwies sich Prescott gerade in den ersten sieben Fällen eigener Beobachtung das Mutterkorn trotz hinreichend großer Dosen teils als vollkommen unwirksam, teils von mindestens zweifelhaftem Erfolg. In allen übrigen Fällen (57), in denen Prescott das Mutterkorn verschrieb, erwies es sich als ein Arzneimittel „ad partum accelerandum“. Bei 20 Beobachtungen verstrichen von der Darreichung des Medikamentes bis zur Wahrnehmung der ersten Wirkung in der Mehrzahl 10–20 Minuten. Die Wirkung hielt eine Stunde und länger an, und erneuerte sich bei Wiederholung der Dosis. Das Mutterkorn wurde nie in Substanz, sondern als Decoct eingenommen, und zwar im Verhältnis von 1/2 Drachme Mutterkornpulver zu vier Unzen Wasser. Davon wurde der dritte Teil auf einmal getrunken und, falls innerhalb 20 Minuten keine Wirkung eintrat, noch das zweite Drittel, was jedoch nur selten notwendig war. Später begnügte sich Prescott mit kleineren Dosen, indem er von obigem Decoct alle 10 Minuten einen Eßlöffel voll nehmen ließ, was vollkommen ausreichte. Prescott erteilte ferner den Rat, das Mutterkorn nur bei bereits geöffnetem Muttermund und bei normaler Kindeslage anzuwenden. Er fand überdies das Mutterkorn bei Erstgebärenden weniger wirksam, als bei Mehrgebärenden. Schließlich bestätigte er die bereits von anderen amerikanischen Aerzten gemachte Angabe, daß Mutterkorn auch Uterusblutungen zu stillen vermag, zu welchem Zwecke man es entweder kurz vor der Geburt, oder unmittelbar danach verabreichte. „Diese besondere Eigenschaft des Mutterkorns, die erweiterte Uterushöhle zu verkleinern, sagt Prescott am Schluß seiner Abhandlung, kann nicht schlagender bestätigt werden als in solchen Fällen, wo man seine Wirkung zur Stillung jener Blutungen benutzt, die mitunter in den ersten Monaten der Schwangerschaft auftreten, diese unterbrechen und den Abort einleiten. In diesen Fällen erregt das

1) Aus einem Bericht aus dem Anfange des 18. Jahrhunderts. — 2) Nach einem Gutachten der Marburger Fakultät von 1597. — 3) Von „ergot“, der französischen Bezeichnung für Mutterkorn. — 4) A Dissertation on the Natural History and Medical Effects of Secale cornutum, or Ergot. By Oliver Prescott, A. M. Read at the annual meeting of the Massachusetts Medical society, June 2, 1813. Abgedruckt in: The Medical and Physical Journal (Conducted by Samuel Fothergill). Vol. XXXII, Augustheft 1814. S. 90–99. London 1815.

Mutterkorn alsbald eine so energische Tätigkeit der Gebärmutter, daß ihr Inhalt ausgestoßen wird und die Blutung steht.“ Nach dem Bekanntwerden der Prescottschen Mitteilung erschienen in rascher Folge zahlreiche Veröffentlichungen über die Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshilfe, namentlich in Frankreich, Deutschland und England. Die bei der Wichtigkeit des Gegenstandes alsbald mit großer Heftigkeit geführte Fehde über die Bedeutung des Mutterkorns, von dem bisher nur seine gefährlichen Wirkungen allgemein bekannt waren, als Arzneimittel endete nicht nur mit der Anerkennung seiner Brauchbarkeit in der Geburtshilfe, sondern brachte auch die Feststellung seiner Verwendung nach den bereits von Prescott aufgestellten Grundsätzen, die im großen und ganzen bis heute in Geltung geblieben sind. Bereits in den zwanziger Jahren finden wir das *Secale cornutum* von europäischen Pharmakopöen in die Liste der officinellen Arzneistoffe aufgenommen. (Pharmacopoea Hassia electoralis 1827. Ph. Borussiae Editio V 1829).

Wenige Jahre vor dem Erscheinen der Prescottschen Abhandlung war durch Sertürners Entdeckung des Morphiums im Opium eine neue Epoche in der Naturgeschichte der Arzneistoffe eröffnet worden. Man sah nunmehr die Wirksamkeit der Arzneidrogen an bestimmte, aus ihnen isolierbare Stoffe gebunden, woran vorher kaum gedacht worden war. Nach Auffindung des Morphins erfolgte in wenigen Dezennien fast Schlag auf Schlag die Isolierung wirksamer „Prinzipien“ aus den wichtigsten Arzneidrogen; sodaß man sich heute fast bei keiner der wirklich bedeutenderen in vollkommener Unkenntnis der in ihnen enthaltenen wirksamen Substanzen befindet.

Nur das Mutterkorn hat bisher allen Bemühungen getrotzt, ihm die Träger der zum Teil so lange bekannten und so bedeutsamen Wirkungen zu entreißen. Diese giftigen Wirkungen wiesen, wie bereits oben gesagt, auf die Anwesenheit von mindestens zwei verschiedenen Giftstoffen hin, einem gangrän- und einem krampf-erzeugenden. Freilich ist diese Schlußfolgerung, die durch die beiden zeitlich und örtlich getrennt auftretenden Formen des Ergotismus mit zwingender Notwendigkeit sich aufdrängt, nicht etwa nur den Schriftstellern früherer Jahrhunderte entgangen. Damals konnte man noch nicht daran denken, die Wirkungen komplizierter Naturprodukte auf bestimmte chemische Individuen zurückzuführen. Das Verständnis hierfür wurde erst durch die Entdeckung Sertürners angebahnt. Aber auch noch lange danach findet man an Orten, wo man diese Schlußfolgerung erwarten mußte, sie entweder außer acht gelassen oder geradezu in ihr Gegenteil verkehrt.

Zum ersten Male wurden die beiden Hauptwirkungen des Mutterkorns, die gangrän- und die krampferzeugende, auf zwei verschiedene Stoffe zurückgeführt in einer Arbeit von Kobert.¹⁾ Hier wird die Isolierung zweier vollkommen verschiedener Mutterkornbestandteile beschrieben, von denen der eine, die Sphacelinsäure, Gangrän erzeugte, aber keine Krämpfe, der andere, das Cornutin, Krämpfe, aber keine Gangrän. Chemische Individuen sind aber diese beiden Stoffe nicht, wurden auch von Kobert nicht dafür ausgegeben. Nun besaßen nach den Versuchen von Kobert²⁾ sowohl die Sphacelinsäure als auch das Cornutin die Eigenschaft, den Uterus zu Kontraktionen anzuregen. Ob aber diese Fähigkeit einem dritten, der Sphacelinsäure ebenso wie dem Cornutin beigemengten Stoffe innewohnte oder den in diesen enthaltenen gangrän- und krampferzeugenden Prinzipien, darüber ist doch selbstverständlich erst dann ein abschließendes Urteil möglich, wenn man imstande sein wird, die wirksamen Substanzen als chemische Individuen zu charakterisieren.

Der gangrän-erzeugende Bestandteil des Mutterkorns ist später von Jacobj³⁾ in noch reinerem Zustande, als er in der Sphacelinsäure vorlag, dem Mutterkorn entzogen worden und zeigte auch dann noch die Wirkung dieser Droge auf den Uterus.⁴⁾ Aber auch für diesen von Jacobj Sphacelotoxin genannten Stoff ist die Einheitlichkeit seiner chemischen Natur nicht bewiesen. Somit könnte die Frage, ob gangrän-machende und Wehen erzeugende Wirkung des Mutterkorns an ein und denselben Bestandteil geknüpft ist oder nicht, auch durch das Sphacelotoxin erst entschieden werden, wenn Beweise für seine chemische Individualität erbracht sein würden. Als gemeinsames Resultat der beiden wichtigsten pharmako-chemischen Untersuchungen über das Mutterkorn,

der Arbeiten von Kobert und von Jacobj, kann bezeichnet werden: 1. die auf den Uterus wirkenden Komponenten des Mutterkorns sind imstande, Gangrän [Sphacelinsäure (Kobert) und Sphacelotoxin (Jacobj)] und Krampf [Cornutin (Kobert)] zu erzeugen; 2. die auf den Uterus wirkenden Bestandteile des Mutterkorns sind unlöslich in Wasser. Sphacelinsäure, Sphacelotoxin und Cornutin werden ausdrücklich als wasserunlöslich bezeichnet. Es ist daraus sogar gefolgert worden, daß die auf den Uterus wirkenden Substanzen des Mutterkorns entweder überhaupt nicht oder nur als geringe, rein zufällige Beimengung in den gebräuchlichsten Mutterkornpräparaten enthalten seien. Diese werden nämlich meistens aus wässrigen Mutterkornauszügen dargestellt, was keineswegs aus Willkür oder aus Zufall geschieht, sondern auf Grund einer ausgedehnten ärztlichen Empirie. Wässrige Infuse und Dekokte waren die Darreichungsformen, in denen das Mutterkorn sich seinen Platz im Arzneischatz erworben hat, und in denen es dezzennienlang fast ausschließlich angewandt worden ist.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kobert und von Jacobj ist es mir, wie ich bereits vor fünf Vierteljahren kurz mitgeteilt habe¹⁾, gelungen, aus dem Mutterkorn einen Stoff zu isolieren, der im Tierexperiment die Eigenschaft aufwies, kräftige Wehen hervorzurufen, und ferner 1. weder Gangrän noch Krämpfe erzeugt und 2. in Wasser löslich ist. Ich nenne diesen Stoff Clavin. Wäre dieses Clavin auch keine reine Substanz, so würde gleichwohl durch seine Existenz in einwandfreier Weise bewiesen sein, daß die Wirkung des Mutterkorns auf den Uterus nicht notwendig geknüpft ist an die Gegenwart des gangrän- und des krampfmachenden Giftes. Zugleich rechtfertigt das Clavin, mag man seine einheitliche Natur anerkennen oder nicht, durch seine Wasserlöslichkeit die seit lange geübte Anwendung wässriger Mutterkornauszüge und daraus dargestellter Präparate.

Nun ist aber das Clavin nicht nur ein Präparat mit bestimmtem Namen und mit bestimmter Wirksamkeit. Es weist vielmehr so untrügliche Eigenschaften eines einheitlichen Stoffes auf, daß an seiner chemischen Individualität nicht gezweifelt werden darf. Das Clavin ist somit der einzige mit irgend einer Wirkung des Mutterkorns in Beziehung gebrachte Bestandteil dieser Droge, dessen Charakterisierung als chemisches Individuum vollkommen gelungen ist.

Das Clavin²⁾ ist, wie bereits gesagt, in Wasser löslich. Eine solche Lösung hinterläßt beim Verdunsten das Clavin meist als mikrokristallinisches Pulver. Aus heißer konzentrierter Lösung in Weingeist scheidet sich das Clavin in makroskopischen Prismen aus, die leicht in 7 bis 8 mm langen Exemplaren gewonnen werden können. Diese Clavinkristalle sublimieren bei vorsichtigem Erhitzen, wobei sich ein an verbranntes Horn erinnernder Geruch entwickelt. Das Sublimat ist aus Prismen zusammengesetzt, die oft schon mit unbewaffnetem Auge erkennbar sind. In kaltem, absolutem Alkohol ist das Clavin unlöslich, in Weingeist nach Maßgabe des Wassergehaltes und der Temperatur löslich. In Aether, Essigäther und Petroläther ist es unlöslich. Auf Grund von Elementaranalysen und von Molekulargewichtsbestimmungen kommt dem Clavin die empirische Formel zu: $C_{11}H_{22}N_2O_4$. Weder erteilt das Clavin seiner wässrigen Lösung eine alkalische Reaktion noch hat es bisher die Fähigkeit gezeigt, Salze zu bilden.

Das Clavin ist nach allen zur Zeit vorliegenden Versuchen eine ziemlich harmlose Substanz. Vor allem entbehrt es der beiden hauptsächlichsten Giftwirkungen des Mutterkorns. Es macht weder Krämpfe noch Gangrän. Aber auch im übrigen erwies sich das Clavin frei von irgend einer beträchtlichen Allgemeinwirkung. Es konnte Hunden, Katzen und Kaninchen zu mehreren Dezigrammen direkt in die Blutbahn injiziert werden, ohne daß sogleich oder später auffällige Vergiftungssymptome zur Beobachtung kamen. Im Gegensatz zu dieser deutlichen Indifferenz des Clavins mußte seine

1) Kobert, Ueber die Bestandteile und Wirkungen des Mutterkorns. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1884, Bd. 18, S. 316. — 2) Kobert, l. c. S. 342 und S. 378 und Zentralblatt für Gynäkologie, 1886 No. 20, S. 69. — 3) Jacobj, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 39 (1897), S. 86. — 4) Jacobj, l. c. S. 126, und Palm, Archiv für Gynäkologie Bd. 67, H. 3.

1) Vahlen, Ueber Mutterkorn. Vortrag im Verein der Aerzte in Halle a. S., 3. Februar 1904. Münchener medizinische Wochenschrift 1904. — 2) Eine eingehende Darstellung aller auf das Clavin bezüglichen Versuche und Tatsachen wird demnächst an einem anderen Orte erfolgen.

Wirkung auf den Uterus um so mehr als eine geradezu spezifische in die Augen springen. Diese Wirkung kam schon nach Zentigrammen zur Geltung und konnte am schönsten an trächtigen Tieren wahrgenommen werden, denen im warmen Kochsalzbade das Abdomen geöffnet war, sodaß sich der Uterus unmittelbar den Blicken darbot.¹⁾

Die Ergebnisse der Tierexperimente sowie seine übrigen Eigenschaften ließen therapeutische Versuche mit dem Clavin am Menschen durchaus gerechtfertigt erscheinen. Die arzneiliche Verwendung des Mutterkorns war bisher auf die Droge selbst oder daraus dargestellte pharmazeutische Präparate angewiesen. Eine solche Darreichungsform gestattet aber niemals eine genaue Dosierung des wirksamen Stoffes. Nur eine Substanz von konstanten Eigenschaften, wie sie in einem chemischen Individuum stets vorliegt, bietet die Möglichkeit einer genauen und in wiederkehrenden Fällen der Beobachtung gleichbleibenden Quantitätsbestimmung. Diese ist aber die notwendige Grundlage, auf der allein brauchbare Vergleiche über die Wirkung eines Arzneikörpers gesammelt werden können. Die von verschiedenen Aerzten zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Personen gemachten Erfahrungen, die größere oder geringere Verschiedenheiten voneinander schon durch die wechselnden Bedingungen des konkreten Falles aufweisen müssen, können um so schwieriger zu einem endgültigen Urteil über den Wert eines Arzneimittels zusammengefaßt werden, je weniger dieses der Forderung genügt, in allen zum Vergleich herangezogenen Fällen seiner Anwendung als konstante Größe zu fungieren. Daran mag es wohl auch zu nicht geringem Teile liegen, daß das Mutterkorn in unseren Tagen, wo die Anwendung reiner chemischer Substanzen immer größere Ausdehnung gewinnt, von seinem ehemaligen Ruf als brauchbares, ja sogar notwendiges Arzneimittel mehr und mehr eingebüßt hat. In viel höherem Grade freilich mag daran der Umstand die Schuld tragen, daß die unter Führung der Antisepsis und der Inhalationsanästhesie entwickelte operative Technik wie auf anderen Gebieten der Medizin so auch in der Geburtshilfe die medikamentöse Therapie zurückgedrängt hat. Die hypnotische oder antipyretische Wirkung eines Stoffes läßt sich rasch und mit absoluter Sicherheit durch eine große Zahl von Beobachtungen feststellen. Dagegen sind selbst in einer größeren Frauenklinik solche Fälle, an denen die Wirkung einer wehenerzeugenden Substanz mit vollkommener Genauigkeit demonstriert werden kann, nicht allzu häufig. Es ist daher das Clavin erst in wenigen Fällen versucht worden. Zuerst wurde es in der Frauenklinik der Königlichen Charité in Berlin geprüft. Nach einer Mitteilung, die mir Herr Geheimrat Bumm zukommen ließ, ist das Clavin dort in vier Fällen angewandt worden, und zwar mit positivem Erfolg. In der hiesigen Universitäts-Frauenklinik²⁾ kam das Clavin in zwei Fällen zur Anwendung, die ich selbst zu beobachten Gelegenheit hatte. In beiden konnte über die Wirkung des Clavins auf den Uterus nicht der geringste Zweifel obwalten. Ich teile im Folgenden die wichtigsten Daten aus den beiden Geburtsjournalen mit.

Fall 1. Geburtshilfliche Abteilung der Königlichen Frauenklinik. Jahrgang 1905. Hauptbuchnummer 144. Geburtsnummer 93. J. St., 19 Jahre alt. Ipara. 21. Februar 1905. 11 Uhr nachmittags Auftreten von Wehen. Erste Hinterhauptslage. Herztöne gut. Kopf sehr tiefstehend. Muttermund 50pfennigstück groß. 2 Uhr 30 Minuten: Muttermund einmarkstück groß. Deutliches Pergamentknittern der Schädelnochen. Status idem bis 10 Uhr 30 Minuten: Wehen sehr heftig. Kreißende ist erschöpft. 0,005 Morphium. Wehen hören seitdem ganz auf. 2 Uhr 50 Minuten: Katheterismus, reichlich Urin, darnach eine Wehe, sonst Status idem bis 5 Uhr, keine Wehen. 5 Uhr 30 Minuten: Injektion von 0,01 Clavin³⁾ subcutan in 2%iger wässriger Lösung. 5 Uhr 45 Minuten, nochmals 0,01 Clavin subcutan injiziert. Darauf treten deutliche Wehen auf.

1) Ich hatte Gelegenheit, derartige Versuche Herrn Geheimrat Harnack und meinem Kollegen am hiesigen Institut Herrn Dr. Hildebrandt zu demonstrieren. — 2) Dem Direktor Herrn Geheimrat Veit bin ich für sein lebenswürdiges Entgegenkommen zu großem Danke verpflichtet. Auch Herrn Assistenzarzt Dr. Goecken danke ich für seine Bemühungen. — 3) Ich selbst habe 0,02 Clavin in 2%iger Lösung zu mir genommen, sowohl innerlich wie in subcutaner Applikation, ohne eine Wirkung zu verspüren.

1. Wehe 5 Uhr 50 Minuten	11. Wehe 7 Uhr 13 Minuten
2. " 5 " 59 " (schwach)	12. " 7 " 18 "
3. " 6 " 7 "	13. " 7 " 30 "
4. " 6 " 11 "	14. " 7 " 34 "
5. " 6 " 14 "	15. " 7 " 38 "
6. " 6 " 16 "	16. " 7 " 44 "
7. " 6 " 28 " (schwach)	17. " 7 " 53 "
8. " 6 " 38 " (schwach)	18. " 7 " 58 "
9. " 6 " 43 "	19. " 8 " 6 "
10. " 7 " 6 "	20. " 8 " 9 "

8 Uhr 15 Minuten, abermalige Injektion von 0,01 Clavin.

21. Wehe 8 Uhr 17 Minuten	30. Wehe 10 Uhr 8 Minuten
22. " 8 " 37 "	31. " 10 " 10 "
23. " 8 " 41 "	32. " 10 " 13 "
24. " 8 " 44 "	33. " 10 " 44 "
25. " 8 " 47 "	34. " 10 " 59 "
26. " 9 " 5 "	35. " 11 " 7 "
27. " 9 " 7 "	36. " 11 " 16 "
28. " 10 " 2 "	37. " 11 " 18 "
29. " 10 " 5 "	

9 Uhr 30 Minuten war Patientin aufgestanden, bekam warmes Bad, warme Scheidenausspülung und sollte umhergehen.

Nachdem am 22. Februar morgens keine Wehen mehr auftraten und konstatiert werden konnte, daß die Blase noch stand, ließ man Patientin wieder aufstehen und arbeiten.

In der Nacht vom 24. zum 25. Februar begannen die Wehen spontan wieder. 9 Uhr 15 Minuten: Muttermund fünfmarkstück groß, Pfeilnaht quer. Kopf in Beckenmitte. — 1 Uhr 10 Minuten erfolgte spontan die Geburt in typischer Hinterhauptslage.

Fall 2. Jahrgang 1905. Hauptbuchnummer: 156. Geburtsnummer: 95.

M. W., 25 Jahre alt, Ipara. In die Klinik aufgenommen wegen engen Beckens.

28. Februar, 2 Uhr vormittags: Zweite Hinterhauptslage. Herztöne gut. Muttermund kleinhandteller groß. Blase gesprungen. Pfeilnaht quer, Kopf nur mit einem Segment eingetreten, Tiefstand der kleinen Fontanelle. Promontorium erreichbar. 7 Uhr 32 Minuten: Status idem. Sehr selten leichte Wehen. 8 Uhr 30 Minuten: Beide Fontanellen stehen in gleicher Höhe. Kopfgeschwulst groß. 11 Uhr: Status idem. Fast keine Wehen. Bis 4 Uhr 45 Minuten treten in der Stunde fünf bis sechs schwache Wehen auf.

5 Uhr 20 Minuten: 0,02 Clavin subcutan in 2%iger wässriger Lösung, darauf treten Wehen ein:

1. Wehe 5 Uhr 35 Minuten.	
2. " 5 " 38 "	
3. " 5 " 39 "	
4. " 5 " 42 "	
5. " 5 " 45 "	
6. " 5 " 48 "	
7. " 5 " 49 "	
8. " 5 " 50 "	
9. " 5 " 55 "	
10. " 6 " — "	dauert 7 Sekunden.
11. " 6 " 15 "	" 3 "
12. " 6 " 17 "	" 8 "
13. " 6 " 28 "	" 10 "
14. " 6 " 34 "	" 5 "
15. " 6 " 37 "	" 10 "
16. " 6 " 39 "	" 6 "
17. " 6 " 41 "	" 12 "
18. " 6 " 43 "	" 20 "
19. " 6 " 46 "	" 37 "
20. " 6 " 48 "	" 15 "
21. " 6 " 51 "	" 17 "
22. " 6 " 53 "	" 18 "
23. " 6 " 55 "	" 10 "
24. " 6 " 57 "	" 5 "
25. " 6 " 58 "	" 12 "
26. " 7 " — "	" 25 "
27. " 7 " 2 "	" 30 "
28. " 7 " 6 "	" 20 "
29. " 7 " 15 "	" 20 "
30. " 7 " 18 "	" 15 "
31. " 7 " 26 "	" 37 "
32. " 7 " 30 "	" 12 "

Entsprechend den zwei Stunden lang andauernden Wehen ist die Geburt fortgeschritten.

7 Uhr 36 Minuten: äußerlich scheint der Kopf tiefer getreten zu sein, die innere Untersuchung ergibt, daß der Kopf eingetreten ist. Große Kopfgeschwulst. Spinae ischiadicae noch erreichbar. Herztöne gut. 8 Uhr 30 Minuten: Befund wie vorher. Die Kräfte der Kreißenden sind äußerst gering. Die Geburt würde aber noch erhebliche Bauchpreßstätigkeit erfordern. Es wird daher die Entbindung mit der Zange ausgeführt, obwohl der Muttermund noch nicht vollkommen erweitert ist. Das Kind wird durch Hautreize zum Schreien gebracht. Das Wochenbett verläuft normal.

Ueber die spezifische Wirkung des Clavins auf den Uterus kann nach dem beschriebenen Geburtsverlauf in beiden Fällen seiner Anwendung wohl selbst bei Freunden der größten Skepsis kein Zweifel mehr obwalten. Freilich ist damit über die größere oder geringere Ausdehnung seiner therapeutischen Brauchbar-

keit nichts entschieden. Ueber diesen Punkt werden erst weitere klinische Prüfungen mit Clavin¹⁾ die gewünschte Auskunft geben.

Das Clavin, das jeder lokal reizenden Wirkung entbehrt, kann ohne Besorgnis subcutan appliziert werden. Doch müssen die dazu benutzten wässerigen Lösungen stets frisch angefertigt werden. Das Clavin ist in trockenem Zustande in Pulverform sehr lange haltbar, und auch seine wässrige Lösung wird weder durch längeres Aufkochen verändert, noch sonst durch Reagentien gerade leicht zersetzt. Bei längerem Stehen in einem warmen Raume aber wird eine wässrige Clavinlösung allmählich trübe und nimmt einen unangenehmen Geruch an. Es handelt sich dabei, wie es scheint, um Schimmelpilzwirkung, die durch antiseptische Zusätze, wie Karbolsäure, hintangehalten werden kann. Für die hausärztliche Praxis, in der man gewöhnt ist, für jeden besonderen Fall die gewünschte Arznei neu zu verschreiben, würde sich die Notwendigkeit, nur frisch angefertigte Lösungen zu benutzen, kaum als lästig oder der Einführung des Clavins gar als hinderlich erweisen; werden doch leicht zersetzliche Decocte und Infuse alle Tage verordnet. In dem größeren Betrieb eines Krankenhauses oder einer Klinik wünscht man jedoch ein Präparat sofort für die Anwendung zur Hand zu haben und will nicht jedesmal erst auf die Anfertigung eines Rezeptes warten. Ich habe daher das Clavin von E. Merck in Darmstadt in Tablettenform bringen lassen. Und zwar sind zwei Sorten solcher Clavintabletten angefertigt worden:

1. Kochsalzclavintabletten. Jede von diesen besteht aus 0,02 Clavin und 0,08 Kochsalz und löst sich in 1 ccm Wasser. Sie sind für die subcutane Injektion bestimmt. Man beginnt mit 1 ccm.

2. Clavintabletten aus Zucker, von denen auch eine jede 0,02 Clavin enthält. Sie sind für die innerliche Verabreichung bestimmt.

1) Solche Prüfungen sind, abgesehen von der Hallenser Klinik, bereits auf den Kliniken von Herrn Geheimrat Bumm in Berlin und von Herrn Prof. Franz in Jena im Gange.