XXVI.

Aus dem National Institute for Medical Research, Hampstead, London
und der Physiologisch-chemischen Anstalt, Basel.

Die wirksamen Alkaloide des Mutterkorns.

Von

H. H. Dale und K. Spiro.

(Mit 1 Abbildung und 5 Kurven.)

_____ (Eingegangen am 20. VIII. 1922.)

I. Geschichtliche Einleitung.

Als einziger spezifisch wirksamer Stoff des Mutterkorns wurde bis vor kurzem das Ergotoxin angesehen, das in Form seiner kristallisierten Salze von G. Barger und F. H. Carr¹⁾ und gleichzeitig von F. Kraft²⁾, der es Hydroergotinin nannte, isoliert wurde. Unter den vielen aus dem Mutterkorn dargestellten Stoffen war es der einzige reine Körper, der die charakteristischen Eigenschaften der Droge hatte, speziell die Wirkung auf den Hahnenkamm und die von Dale³⁾ entdeckte lähmende Wirkung auf die motorischen Sympathikusfasern. Das von Tanret⁴⁾ zuerst im Jahre 1875 isolierte kristallinische Ergotin, das sich vom Ergotoxin nur durch den Mindergehalt eines Wassermoleküls unterschied, war nur ganz wenig, wenn überhaupt wirksam. Während die gut bekannten pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Mutterkorns alle dem Ergotoxin zukommen, ist dessen Beziehung zu der therapeutischen Wirkung des Mutterkorns viel weniger klar, da es noch nicht einer so gründlichen klinischen Prüfung unterzogen worden ist. Es ist nicht zu

1) Brit. med. Journ. 1906; Journ. of Chem. soc. 1906, Bd. 94, S. 89.

2) Arch. f. Pharm. 1906, Bd. 244, S. 336.

3) Dieses Archiv 1909, Bd. 61, S. 113; Journ. of Physiol. 1906, Bd. 34, S. 163.

4) Compt. rend. Bd. 81 (2), S. 896.

verkennen, daß viele Ärzte mit Pharmakopöepreparaten von Mutterkorn zufrieden sind, welche im Versuch, auch in dem exakten physiologischen Experiment, nur geringe Mengen oder überhaupt kein Ergotoxin enthalten. Man konnte daher daran zweifeln, ob das Ergotoxin trotz seiner starken Wirkung auf die glatte Muskulatur von Uterus und Arterien in erheblichem Maße an den therapeutischen Wirkungen des Mutterkorns beteiligt ist, und dieser Zweifel wurde noch gesteigert als man daran ging, die Mutterkornpräparate physiologisch auszuwerten. Dixon¹⁾ war es, der zuerst vorschlug, daß das *extractum ergotae liquidum* der britischen Pharmakopöe bewertet werden sollte nach seiner blutdrucksteigernden Wirkung bei der Rückenmarks-Katze. Dabei zeigte sich, daß einzelne Proben des Extrakts eine sehr ausgeprägte steigernde Wirkung hatten, aber die Wirkung erinnerte stark an die des Adrenalins und vor allem die sogenannte vasomotorische Umkehr, d. h. die von Dale gezeigte charakteristische sympathische Lähmung fehlte, so daß Ergotoxin nicht in erheblicher Quantität vorhanden sein konnte. Kehrer²⁾ empfahl dann zur Auswertung die Verwendung des isolierten Uterus. Er selbst erhielt damit gute Resultate an Wernichs Ergotinum dialysatum, aber dieses selbst war frei von Ergotoxin, wie das auch nach der Methode seiner Darstellung zu erwarten war. Es war dann nicht schwer, diejenigen Stoffe, die nicht Ergotoxin waren und doch starke Wirkung auf Uterus und Blutdruck hatten, festzustellen; es waren, wie Barger und Dale³⁾ fanden, die bei der Fäulnis der Aminosäuren entstehenden Basen, vor allem Tyramin und Histamin, von denen das erstere auf den Blutdruck Adrenalin-ähnlich wirkt und das zweite ganz speziell den Uterus erregt. Diese Basen verdanken ihre Entstehung offenbar dem bei der Darstellung vor sich gehenden Fäulnisprozeß, so weit sie nicht schon im ursprünglichen Mutterkorn selbst vorhanden sind, dessen Stoffwechsel offenbar dem der Bakterien ähnlich ist. Doch hat neuerdings Stoll gezeigt, daß das frische Mutterkorn die Basen nur in minimalen Mengen, wenn überhaupt, enthält, so daß sie wohl erst während des Extraktionsprozesses selbst entstanden sind.

So befand sich die Frage von den wirksamen Substanzen des Mutterkorns in einer sehr unbefriedigenden Lage, das spezifische Alkaloid, das Ergotoxin war stark wirksam, und zwar so, daß es zur therapeutischen Wirkung wohl in Beziehung gebracht werden konnte,

1) Brit. med. Journ. 1906, Bd. 11, S. 1460.

2) Dieses Archiv 1908, Bd. 58, S. 366.

3) Journ. of Physiol. 1909, Bd. 38, S. 78; Bd. 40, S. 38.

andererseits waren die Therapeuten mit Mutterkornpräparaten zufrieden, welche kein oder nur wenig Ergotoxin enthielten, sondern nur die in wechselnden Mengen vorkommenden Fäulnisbasen. Da letztere nicht für das Mutterkorn charakteristisch, sondern Nebenprodukte sind, die zudem auf anderem Wege regelmäßig, leicht und billig erhalten werden können, ist es nur natürlich, daß man während des Krieges sich diese Erfahrung zunutze machte als die Quantitäten Mutterkorn, die zur Bereitung der Extrakte zur Verfügung standen, ständig abnahmen, und daß man Lösungen von Tyramin und Histamin als Mutterkornersatz in den Handel brachte. So logisch diese Entwicklung war, so kann sie doch nicht als eine definitive Lösung angesehen werden. Entweder ist das Ergotoxin das spezifische Alkaloid und von therapeutischer Wichtigkeit, dann waren die Vorschriften der Pharmakopöe unangemessen, da sie zu ergotoxinarmen Lösungen führten, oder aber die wirksamen Prinzipien waren die Fäulnisbasen, dann konnte das Mutterkorn überhaupt aus der Pharmakopöe verschwinden. Dabei muß aber bemerkt werden, daß sowohl Tyramin als Histamin gelegentlich auch in Nahrungsstoffen vorkommen, z. B. im Käse, in den japanischen Sojagerichten und vermutlich auch im Darminhalt infolge Bakterienwirkung. Das Histamin hat zwar bei intravenöser Injektion eine sehr mächtige Wirkung, aber es ist immerhin schwer, sich vorzustellen, daß die minimalen Quantitäten, die in den paar Kubikzentimetern Mutterkornextrakt dem Darmkanal zugeführt werden, eine starke therapeutische Wirkung haben.

Da machten im August 1920 K. Spiro und A. Stoll¹⁾ bei der Schweizerischen Naturforscher-Versammlung Mitteilung über ein neues Alkaloid aus Mutterkorn und seine chemischen und therapeutischen Eigenschaften. Die von R. Willstätter und A. Stoll für die Isolierung des Chlorophylls ausgearbeitete Methode wandte letzterer auf das Mutterkorn an und erhielt dabei ein neues Alkaloid, Ergotamin genannt, welches dem Ergotoxin zwar sehr ähnlich war, aber doch in einzelnen Punkten von ihm abwich. Seine Formel war: $C_{33}H_{35}N_5O_5$, während Barger und Carr für ihr Ergotoxin, bzw. Kraft für sein Hydroergotin $C_{35}H_{41}N_5O_6$ festgelegt hatten. Die Ergotaminbase selbst krystallisierte, während vom Ergotoxin nur krystallisierte Salze erhalten waren. Ergotamin geht beim Kochen mit Methylalkohol glatt in ein leichter krystallisierendes, schwer lösliches Alkaloid über, das Ergotaminin. Dieser Übergang erinnert auffallend

1) Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 23 und 31.

an den unter gleichen Bedingungen erfolgenden des Ergotoxins in das krystallinische Ergotinin, zumal in beiden Fällen die optische Aktivität sehr stark zunahm. In dem Fall von Ergotoxin und Ergotinin war der Übergang verbunden mit dem Verlust eines Moleküls Wasser, während Ergotamin und Ergotaminin nach Stoll die gleiche prozentische Zusammensetzung haben und als Isomere angesehen werden.

Unzweifelhaft sind Ergotoxin und Ergotamin miteinander nahe verwandt; die Möglichkeit, daß das Ergotamin ein reineres Präparat desselben Alkaloids ist, ist rein chemisch bei dem hohen Molekulargewicht und den Schwierigkeiten der Analyse noch nicht absolut auszuschließen. Es ist immerhin wahrscheinlicher, daß es sich um zwei nicht identische, aber nahe verwandte Stoffe handelt, zumal das Ergotinin sich vom Ergotaminin nur durch den Rest C_2H_4 unterscheidet, bzw. das Ergotamin vom Ergotoxin durch ein Molekül Wasser und den Rest C_2H_4 . Die Frage der gegenseitigen Beziehung wird von den Herren Proff. Barger und Carr einerseits und Stoll andererseits in gegenseitigem Einvernehmen der Klärung zugeführt werden.

Einstweilen betrachten wir es als unsere Aufgabe, die pharmakologischen Beziehungen beider Alkaloide und ihre Beziehung zum Mutterkorn bezüglich ihrer therapeutischen Bedeutung zu studieren. Nach den damaligen Untersuchungen von Spiro besteht zwar in den wesentlichen Punkten eine völlige Übereinstimmung der Wirkung von Ergotamin mit dem von Dale studierten Ergotoxin, in einzelnen sind die Daten nicht vollständig, in andern bedarf es noch einer Erläuterung und Klarstellung. Wichtig aber ist es, daß das Ergotamin klinisch genau geprüft worden ist und sich dabei als ein stark wirksames und zuverlässiges Medikament erwiesen hat, das die therapeutischen Indikationen des Mutterkorns zu erfüllen imstande ist. Da dies auch für die therapeutische Verwendung natürlich von Wichtigkeit ist, so ist es nötig, daß das Verhältnis der pharmakologischen Wirkung von Ergotoxin und Ergotamin definitiv festgelegt wird. Zu diesem Zweck haben wir uns vereinigt und unabhängig voneinander unsere Untersuchungen in London und Basel ausgeführt und da wir dabei zu identischen Schlußfolgerungen gelangt sind, wollen wir sie im folgenden gemeinsam darlegen, um auf diesem Wege möglichste Klarheit zu schaffen und namentlich einer Verwirrung vorzubeugen, die gerade bezüglich des Mutterkorns schon in so außerordentlichem Maße herrscht. Als Präparate verwandten wir Ergotamintartrat, das uns teils als krystallisiertes Salz, teils in Lösung (Gynergen) von Prof.

Stoll zur Verfügung gestellt wurde. Das Ergotoxin verdanken wir Herrn Dr. F. H. Carr, wir sind ihm zu um so größerem Danke verpflichtet, da in England seit dem Jahre 1914 Mutterkorn überhaupt nur schwer erhältlich ist und dieses auch nur kleine Quantitäten Ergotoxin enthält. Das uns zur Verfügung gestellte Phosphat war etwas gefärbt, zeigte aber den richtigen Schmelzpunkt (186°), so daß es mit hinreichender Genauigkeit für die vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen dienen konnte. Bei einem Teil der Versuche hatte sich der eine von uns (Spiro) der Unterstützung von Herrn Geheimrat Straub in Freiburg zu erfreuen.

II. Pharmakologische Versuche.

Versuche am isolierten Uterus.

Über die Wirkung des Ergotoxins auf den isolierten Uterus bestehen merkwürdigerweise noch keine exakten Angaben, da zur Zeit, als Dale das Ergotoxin bearbeitete, die von Kehrer inaugurierte Anwendung der Magnusschen Technik noch nicht bekannt war und auch Jaquet bei seinen Versuchen mit Krafts Hydroergotin (siehe oben) nicht zu Resultaten kam, die eine therapeutische Anwendung veranlassen konnten. Da Spiro im Gegensatz dazu beim Ergotamin eine Wirkung auf den isolierten Uterus noch bei Verdünnung von 1:20 Millionen feststellte, konnte der Eindruck entstehen, als ob das Ergotamin wirksamer sei als das Ergotoxin. Doch zeigte ein direkter Vergleich beider Alkaloide, daß das nicht der Fall ist. Vielmehr ergaben Versuche am isolierten Uterus von Meerschweinchen, Katzen und Ratten keinen quantitativen oder qualitativen Unterschied zwischen den beiden Stoffen. Bei solchen Vergleichen ist eine Schwierigkeit zu überwinden, die darin besteht, daß die einzelnen Organe je nach dem Alter der Tiere, ihrer Spezies und auch ihrer Individualität recht verschieden sind. Wir gingen daher so vor, daß wir die beiden getrennten Hörner desselben Uterus unter absolut identischen Bedingungen untersuchten (gleiche Volumina in gleicher Weise mit Sauerstoff versorgter Ringerlösung, bei gleicher Temperatur und gleicher Übertragung). Als Ergotamin diente uns die käufliche Lösung von Gynergentartrat, als Ergotoxin eine Lösung des Phosphats, die in wenig Alkohol mit ein wenig Weinsäure versetzt wurde. Die Wirkung auf den jungfräulichen Uterus des Meerschweinchens wird durch Kurve 1 und 2 demonstriert. Es lassen die beiden Hörner trotz Einhaltung absolut gleicher Versuchsbedingungen doch eine gewisse Differenz in ihrem automatischen Rhythmus erkennen. Wenn man dies in Betracht zieht, läßt sich hingegen keine Differenz zwischen

den Wirkungen von Ergotoxin und Ergotamin finden, beide in der Verdünnung $1 : 12\frac{1}{2}$ Millionen. Kurve 2 zeigt die Verdünnung von $1 : 125$ Millionen, die Einwirkung von Tonus und Rhythmus ist eigentlich vollkommen identisch bei beiden Alkaloiden und sogar deutlicher als bei der 10fachen stärkeren Konzentration in Kurve 1. Man sieht daraus, wie wichtig es ist, den Vergleich der beiden Stoffe an den beiden Hörnern eines und desselben Uterus vorzunehmen, um die individuellen Schwankungen zu vermeiden.

Kurve 1. Zwei Hörner eines jungfräulichen Meerschweinchenuterus. Wirkung von Ergotoxin und Ergotamin $1 : 12\,500\,000$.

Ähnlich waren die Resultate am jungfräulichen Uterus von Katzen, d. h. deutliche quantitative Differenzen mit demselben Alkaloid bei verschiedenen Uteris, aber von demselben Tier reagierten die beiden Hörner auf die zwei Stoffe ohne praktisch erkennbare Differenz. Man muß bei dem Uterus der Katze den auch in Ringerlösung fortbestehenden

Tonus berücksichtigen, der bei der Herausnahme des Uterus aus dem Körper auch in der reinen Ringerflüssigkeit bestehen bleibt. Da

Kurve 2. Zwei Hörner eines jungfräulichen Meerschweinchenuterus. Wirkung von Ergotoxin und Ergotamin $1 : 125\,000\,000$.

dieser Tonus auf beiden Seiten nie ganz gleich ist, so ergaben sich kleine Unterschiede, die mal zugunsten des einen, mal zugunsten des andern scheinbar zeugen, doch ergibt sich als Gesamt-

erfahrung, daß auch hier die Wirkung quantitativ und qualitativ vollkommen übereinstimmt. Dasselbe fand sich beim Rattenuterus, der

Kurve 3. Zwei Hörner eines jungfräulichen Katzenuterus. Wirkung von Ergotoxin und Ergotamin 1:2 500 000.

Kurve 4. Zwei Hörner eines Rattenuterus. Wirkung von Ergotoxin und Ergotamin 1:12 500 000.

nur gelegentlich etwas weniger empfindlich ist als der der Katze und des Meerschweinchens. Daher ist auch die Wirkung beider Stoffe bei der Verdünnung 1 : 12 $\frac{1}{2}$ Millionen etwas geringer, aber im wesentlichsten doch identisch. Jedenfalls eignet sich der Rattenuterus gerade für Versuche mit diesen beiden Stoffen nicht besonders gut.

Im allgemeinen war das Wesen der Wirkung beider Alkaloide auf den Uterusmuskel bei den verschiedenen Spezies vollkommen identisch, namentlich qualitativ sei hervorgehoben das lange Andauern der Wirkung auch nach dem Auswaschen mit reiner Ringerflüssigkeit. Nach einer kleinen Dosis des einen reagierte der Uterus noch auf eine größere Dosis desselben oder des andern Alkaloids, nach einer größeren Dosis aber (1 : 1,25 Millionen) waren beide Stoffe hinterher unwirksam.

Blutdruck.

Die Wirkung des Ergotoxins auf den Blutdruck setzt sich nach den Erfahrungen von Dale aus mehreren Faktoren zusammen: primär erregt es die Arterienmuskulatur, sekundär hemmt es die Wirkung der vasokonstriktischen Sympathikusfasern und die des Adrenalin. Bei dem gegensätzlichen Verhalten dieser beiden Wirkungen kann es vorkommen, daß, wenn die Arterien im Moment der Injektion schon infolge von Sympathikusreizen stark tonisiert sind, die Erregung der Arterienmuskulatur nicht erkennbar ist. Daher sieht man bei der Katze, bei der die direkte Reizwirkung sehr deutlich ist, gelegentlich eine Blutdrucksenkung nach Injektion von Ergotoxin. Beim Menschen und beim Affen, bei welchen der direkte Reiz schwach ist oder fehlt, ist diese Blutdrucksenkung die allmähliche unmittelbare Wirkung. Auch der eine von uns sah bei älteren Versuchen nach Ergotamin nur eine geringe Blutdrucksenkung, ferner aber, was wichtiger ist (ebenso wie E. P. Pick), die vasomotorische Umkehr, die ja Dale mit Ergotoxin entdeckt hat. Ein genauer Vergleich der beiden Stoffe ließ sich jedoch erst ermöglichen durch folgende Versuche, die einen quantitativen Vergleich erlauben, bei denen an der Katze Gehirn und Medulla zerstört ist und künstliche Atmung eingeleitet wird. Mit dieser Methodik lassen sich auch für das Ergotamin die beiden Phasen der Wirkung leicht demonstrieren. In Dosen von 0,5—1,0 mg pro Kilogramm intravenös war die Wirkung des Ergotamins mit der des Ergotoxins vollkommen identisch, wie Kurve 5 zeigt. Weder in der Form der primären Blutdrucksteigerung noch in der Art der Adrenalinumkehr ist irgendwie ein Unterschied erkennbar. Gelegentlich anderer Untersuchungen konnte auch ein Versuch am Huhn gemacht werden, dessen Blutdruck unter Urethannarkose registriert

wurde. Auch hier bewirkte eine intravenöse Gabe von 2 mg Ergotamin eine Blutdrucksteigerung, die nachfolgende Erhöhung nach Adrenalin war abnorm leicht und verlängert, wurde aber nicht verhindert oder gar umgekehrt, alles ganz in Übereinstimmung mit der Wirkung des Ergotoxins. Jedenfalls besteht in der Wirkung auf das Gefäßsystem zwischen beiden Alkaloiden kein erkennbarer Unterschied.

Allgemeine Wirkung am Huhn.

(Dieser Teil der Untersuchungen stammt allein von H. H. Dale.)

Die toxischen Wirkungen am Huhn sind, obgleich sie ein gut bekanntes Charakteristikum des Mutterkorns sind bisher am Ergotamin noch nicht eingehend studiert worden. Die Versuche wurden in zwei Arten durchgeführt:

1. Die akute Wirkung kleiner intravenöser Dosen von Ergotoxin wurden am Huhn beobachtet und am folgenden Tage, nachdem sich das Tier vollkommen erholt hatte, die gleiche Dosis Ergotamin intravenös gegeben.

Versuch 1.

Weißer Livorno-Hahn, 2200 g Gewicht.

16. V. 1922. Kamm und Bart hellrot, und warm anzufühlen.

Kurve 5. Katze, 2,5 kg Gewicht, dezerebriert, Zerstörung des Rückenmarks bis zum zweiten Halswirbel, künstliche Atmung, Blutdruck in der Carotis.

12^h 35' p. m. 1,6 mg Ergotoxinphosphat in die Flügelvene injiziert. Das Tier wird sofort erregt, sträubt sich und kräht.

12^h 37' p. m. Schnabel offen, Kopf tief gehalten, starke Dyspnoe, Harn fließt in Tropfen aus der Kloake, Haut um die Augen und die Bartwurzel blaß, der übrige Kamm und Bart dunkel.

Die Symptome verstärkten sich bis 1 Uhr, das Tier wird dann unfähig zu stehen, kauert sich an den Tisch mit hängenden Flügeln und offenem Schnabel, sehr starke Dyspnoe (300 in der Minute), starke Diurese. Kamm und Bart dunkelrot und kalt anzufühlen. Allmählich ließen die Symptome nach und um 5^h 30' konnte das Tier stehen und normal umhergehen bei ruhiger Atmung mit geschlossenem Schnabel und beendeter Diurese. Der Kamm war braunrot, die hintersten Zacken dunkel, der Bart purpurn, zeigte aber Flecken von normalroter arterieller Farbe.

17. V. 1922. Tier offenbar vollkommen erholt. Das einzige Zeichen der vorangegangenen Vergiftung war ein leicht bräunlicher Hof an der letzten Zacke des Kammes.

11^h 38' a. m. 1,6 mg Ergotamintartrat in die Flügelvene injiziert.

11^h 39' a. m. Die Haut um die Augen etwas blaß, die hinteren Zacken des Kammes bräunlichpurpurn.

11^h 40' a. m. Diurese.

11^h 42' a. m. Schnabel offen, Dyspnoe.

Der Zustand wurde langsam schlimmer, um Mittag traten all dieselben Symptome auf wie tags zuvor bei Ergotoxin. Das Tier saß zusammengekauert am Tisch mit lahmen Flügeln, hängendem Kopf und offenem Schnabel. Dyspnoe und ständiges Harutropfen aus der Kloake, Kamm und Bart bräunlichpurpurn. Die Symptome ließen allmählich mit etwas größerer Geschwindigkeit als am vorhergehenden Tage nach.

Um 2^h 05' p. m. war das Tier praktisch normal, wenn auch apathisch, nur Kamm und Bart waren ganz dunkel.

Um 4^h 45' p. m. begann langsam wieder der vordere Teil des Bartes normal zu werden.

18. V. 1922. 10^h 00' a. m. Tier wenig apathisch, Bart zeigt noch Flecken purpurner Verfärbung.

Man sieht aus den Versuchen, daß die allgemeinen Vergiftungssymptome, Ataxie, Dyspnoe, Prostration usw. nach gleichen Dosen beim Ergotoxin zwar etwas stärker sind, daß man aber nicht daraus auf eine Wirkungsverschiedenheit zwischen Ergotoxin und Ergotamin schließen darf.

Bei zwei einander folgenden ähnlichen Gaben Ergotoxin sieht man auch eine solche Schwächung der Symptome bei der zweiten Gabe.

2. Die für das Mutterkorn charakteristische Hahnenkamm-Gangrän kann auch durch fortgesetzte Verabreichung von Ergotamin erzielt werden.

Versuch 2.

Weißer Livorno-Hahn, klein und schlecht genährt, 1350 g Gewicht.

Kamm und Bart hellrot, außer der letzten Zacke des Kammes, die leicht bläulich ist (Abbildung 6a).

16. V. 1922. 11^h 32' a. m. 1 mg Ergotamintartrat in die Flügelvene injiziert.

Die Symptome sind dieselben wie die am anderen Tier nach Ergotamin und Ergotoxin beschriebenen, nur etwas geringere Dyspnoe, Kamm und Bart purpurn, um 3^h 00' p. m. Erholung in den zentralen Teilen.

Am 17. V. 1922 keine Injektion, Tier normal, nur Rand und Zacken des Kammes waren noch etwas dunkel gefärbt.

18. V. 1922. Zustand unverändert.

11^h 15' a. m. 5 mg Ergotamintartrat in den Brustmuskel injiziert.

Symptome wie nach intravenöser Injektion von 1 mg, nur anfangs schwächer und weniger heftig, Kamm und Bart fleckig verfärbt, teils gelblich bleich, teils dunkelpurpurn.

20. V. 1922. Allgemeine Symptome verschwunden, nur Kamm und Bart zeigen leichte Verfärbung.

10^h 22' a. m. 5 mg Ergotamintartrat in den Brustmuskel injiziert, Symptome wie zuvor.

22. V. 1922. Die letzte Zacke des Kammes zeigt beginnende Eintrocknung in der Umgebung des Randes.

11^h 07' a. m. 20 mg Ergotamintartrat in den Brustmuskel injiziert.

11^h 30' a. m. Hervortreten der Hauptsymptome wie üblich, Dyspnoe, Ataxie, Prostration, Diurese.

23. V. 1922. Kamm bleich und gefleckt, alle Zacken stark purpurn, kalt anzufühlen, der Rand der letzten Zacke ist endgültig geschrumpft und trocken.

20 mg Ergotamintartrat in zwei Dosen in den Brustmuskel injiziert, Symptome wie zuvor, aber milder.

24. V. 1922. Kamm gelb gefleckt und purpurn, alle Zacken sind beinahe schwarz und die beiden letzten zeigen an der Peripherie Gangrän.

25. V. 1922. Zustand unverändert, 24 mg Ergotamintartrat in zwei Dosen in den Brustmuskel injiziert, Symptome wie zuvor.

27. V. 1922. Abbildung 6b zeigt den Zustand des Kammes.

29. V. 1922. Gesamtzustand gut, Gewicht 1300 g.

Zentrum des Kammes hellrot, alle Zacken sind purpurn und die letzten fünf zeigen trockene Gangrän an den Spitzen und Kanten.

2. VI. 1922. Gewicht 1400 g, Zustand gut, die letzten fünf Zacken des blassen Kammes sind an den Spitzen und Kanten geschrumpft.

16. VI. 1922. Abbildung 6c zeigt Kamm und Bart in vollkommen normaler Farbe, ausgenommen die tiefschwarzen Partien an der Peripherie der letzten vier Zacken, die gangränöse Spitze der einen vorderen ist bereits abgeschuppt.

20. VII. 1922. Alle gangränösen Partien des Kammes sind abgeworfen, ohne Blutung, Abbildung 6d zeigt den Zustand des kurzen, abgestumpften aber sonst normalen Kammes.

Das Resultat harmoniert vollkommen mit den früheren Erfahrungen mit Ergotoxin. Immerhin ist die Quantität Ergotamin, die

Abb. 1a. Hahn normal.

Abb. 1b. 2 Tage später, nach Injektion von Ergotamintartrat.

Abb. 1c. 20 Tage später.

Abb. 1d. 34 Tage später.

diesem kleinen Hahn (75 mg) verabreicht wurde, etwas größer als die für die Gangränbildung in den früheren Versuchen Dales ausreichende Menge von Ergotoxin. Doch muß man berücksichtigen, daß die Zahl der Versuche nur klein ist, und das gerade diese Reaktion überhaupt sehr variabel ist, da gelegentlich auch größere Dosen Ergotoxin keine Gangrän hervorrufen. Jedenfalls zeigen auch diese Versuche, daß hierbei Ergotoxin und Ergotamin gleiche Wirkung haben.

Allgemeine Wirkungen an der Katze.

Die allgemein toxische Wirkung des Ergotoxins an der nicht narkotisierten Katze hat Dale beschrieben. Diese Versuche sind deswegen von besonderer Bedeutung, weil mit ihnen der Vergleich an demselben Tier gemacht werden kann, die individuellen Differenzen, die sonst den Vergleich stören, also wegfallen.

24. V. 1922. Kleine Katze, 1750 g Gewicht.

12^h 39' p. m. 2,5 mg Ergotamintartrat in die vena saphena interna injiziert.

12^h 40' p. m. Herzschlag verlangsamt, Dyspnoe, Bewegungen inkoordiniert.

12^h 42' p. m. Steigende Inkoordination hauptsächlich der hinteren Glieder, die Katze zeigt große nervöse Reizbarkeit und springt unbeholfen auf das leiseste Geräusch, Pupillen erweitert.

12^h 43' p. m. Zunehmende Reizbarkeit.

12^h 44' p. m. Zittern.

12^h 47' p. m. Ruckweise Bewegungen und Zittern, kann auf den hinteren Beinen nicht stehen, hebt die Brust auf den Vorderbeinen.

12^h 55' p. m. Sehr ruhelos und reizbar, kann nicht mehr stehen.

1^h 55' p. m. Jetzt Pupillen kontrahiert, sogar wenn beschattet, Speichelfluß.

3^h 30' p. m. Ruhiger, Pupillen regungslos kontrahiert, ausgesprochener Speichelfluß.

4^h 40' p. m. Symptome nachlassend.

5^h 30' p. m. Symptome beinahe verschwunden.

29. V. 1922. Dieselbe Katze, vollkommen normal, 1800 g Gewicht.

11^h 45' a. m. 2,5 mg Ergotoxinphosphat in die vena saphena interna injiziert.

11^h 45' a. m. Inkoordination, Zittern, Schwäche der hinteren Beine, nervöse Reizbarkeit, erweiterte Pupillen.

11^h 57' a. m. Derselbe Zustand, schläfrig.

12^h 04' p. m. Pupillen enger, schläfrig, wenn man sie allein läßt, springt schwerfällig auf das leiseste Geräusch.

12^h 30' p. m. Pupillen kontrahiert, Reizbarkeit geht vorüber.

1^h 00' p. m. Reizbarkeit verschwindend, Pupillen weniger kontrahiert.

3^h 00' p. m. Symptome nachlassend.

Im allgemeinen sind also die Wirkungen beider Alkaloide äußerst ähnlich, nur eine größere Anzahl von Versuchen könnte hier, wenn überhaupt, eine Differenz zeigen.

Zusammenfassung.

Die beiden Alkaloide des Mutterkorns Ergotoxin (Barger und Caar) und Ergotamin (Stoll) zeigen bei den verschiedenen zur Unter-

suchung herangezogenen Tierarten und Organen keine qualitativen Differenzen der Wirkung. Wenn eine solche quantitativer Art besteht, so ist sie nur klein und es bedürfte zu ihrem Nachweis noch einer viel größeren Anzahl von Experimenten. Praktisch kann jedenfalls gesagt werden, daß die beiden Alkaloide in ihrer Wirkung qualitativ und quantitativ identisch sind. Diese Identität schließt aber eine chemische Differenz nicht aus, wenn es auch unwahrscheinlich ist, daß sie sehr erheblich ist. Die Isolierung des Ergotamins führt also nicht zu einer Umstellung der Pharmakologie des Mutterkorns, aber sie weist erneut auf die Bedeutung der spezifischen Alkaloide der Droge hin, die von deren zufälligen und unspezifischen Bestandteilen scharf unterschieden werden müssen. Jedenfalls steht und fällt der therapeutische Wert des Mutterkorns mit dem der beiden Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin. Welches von diesen beiden man therapeutisch anwendet, wird allein von pharmazeutisch-technischen Bedingungen (Reinheitsgrad, Dosierbarkeit usw.) abhängen. Für die Mutterkornextrakte wird es darauf ankommen, daß sie die Alkaloide quantitativ enthalten.