

II.

Aus dem pharmakologischen Institut in Halle a. S.

Über Mutterkorn.

Von

Prof. Dr. med. E. Vahlen.

Die vorliegende Abhandlung beschäftigt sich zunächst mit dem von mir entdeckten Mutterkornbestandteil Clavin, dessen Darstellung und Wirkung in früheren Arbeiten¹⁾ beschrieben worden sind. Des Weiteren hatte ich Gelegenheit, mit einigen von F. Kraft gewonnenen Mutterkornbestandteilen Versuche anzustellen, deren Beschreibung gleichfalls hier Platz finden soll.

I.

Clavin.

Das Clavin ist eine schön kristallisierende Substanz. Sie scheidet sich aus heißgesättigter Lösung in 75 prozentigem Weingeist in 6—8 mm langen Nadeln ab, die so sehr den Eindruck eines einheitlichen Stoffes machen, daß es bei ihrem Anblick schwer fällt, an ein bloßes Gemenge zu denken. Im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen rasch erhitzt schmilzt das Clavin bei 262—263°. Die wäßrige Lösung des Clavins reagiert neutral. Bei oberflächlicher Betrachtung erinnert das Clavin namentlich durch seine Sublimierbarkeit unter Entwicklung eines Geruches nach Amylamin sowie in seinem Verhalten zu den verschiedensten Lösungsmitteln so sehr an das allbekannte und so weit verbreitete Leucin, daß eine Verwechslung mit diesem ein verzeihlicher Irrtum sein würde. Wie bereits in der zweiten meiner oben zitierten Abhandlungen gezeigt²⁾ wurde, läßt sich das Clavin sehr leicht in zwei Bestand-

1) Vahlen, Über einen neuen wirksamen, wasserlöslichen Bestandteil des Mutterkorns. Deutsche med. Woch. 1905. No. 32. — Clavin, Ein neuer Mutterkornbestandteil. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1906. Bd. 55. S. 131.

2) l. c. S. 138.

teile zerlegen und zwar durch Darstellung der Kupferverbindungen. Schüttelt man eine wäßrige Clavinlösung mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd, mit oder ohne Anwendung von Wärme und filtriert, so erkennt man an dem tief blau gefärbten Filtrat, daß ein Kupfersalz in Lösung gegangen ist. Beim Eindampfen dieser Lösung kristallisiert dieses Kupfersalz in blauen Blättchen. Man erhält aber stets nur einen Teil, annähernd etwa die Hälfte des angewandten Clavins in Form dieses löslichen Kupfersalzes. Der andere Teil des Clavins, dessen Kupfersalz in kaltem Wasser unlöslich ist, bleibt in dem hellblauen Kupferschlamm zurück. Dieses unlösliche Kupfersalz erhält man, wenn man eine konzentrierte Clavinlösung mit gesättigter Kupferacetatlösung aufkocht. Es bildet sich alsbald ein beim Abkühlen noch zunehmender hellblauer Niederschlag, der abfiltriert etwa auch die Hälfte des angewandten Clavins ausmacht. Aus beiden Kupfersalzen kann man die organischen Substanzen nach Entkupfern mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen der Lösungen in schönen Kristallen erhalten. So leicht es auch war, das Clavin im großen und ganzen in seine Komponenten zu zerlegen, so außerordentlich schwierig war es, jeden einzelnen Bestandteil, namentlich den mit dem löslichen Kupfersalz im Zustande vollkommener Reinheit zu erhalten; denn ein jeder hält hartnäckig einen geringen Anteil des anderen als Verunreinigung zurück. Überdies scheinen die Kupfersalze die Neigung zu haben, molekulare Verbindungen miteinander einzugehen. Schließlich gelang es aber doch beide Clavinbestandteile vollkommen voneinander zu sondern. Es wurde festgestellt, daß der eine Leucin ist, der andere eine basische Substanz, die wegen ihrer Fähigkeit, Kupferhydroxyd zu lösen, zunächst und so zu sagen vorläufig auch als Säure bezeichnet worden war. Gewiß ein leicht verzeihlicher Irrtum. Das Clavin ist also das Salz einer Aminosäure (Leucin) mit einer Base, darum aber doch nicht weniger eine einheitliche Substanz und kein Gemenge.

Während ich mit meinen Untersuchungen beschäftigt war, erschien eine Arbeit von Barger und Dale¹⁾. In dieser stellte Barger die merkwürdige Behauptung auf, daß mein Clavin nichts weiter sei als verunreinigtes Leucin. Und zwar soll diese Verunreinigung Asparaginsäure sein. Aus dieser Behauptung geht jedenfalls das hervor, daß Barger das Clavin nicht identisch mit

1) G. Barger and H. H. Dale. Ergotoxine and some other constituents of ergot. Bio-Chemical Journal 1907. Vol. II. 240. Für den chemischen Teil bezeichnet sich Barger, für den physiologischen Dale als verantwortlich.

Leucin hält, sondern auf Grund der elementaren Zusammensetzung und der übrigen Eigenschaften des Clavins, die der englische Autor mit meinen Angaben übereinstimmend fand, einen deutlichen Unterschied von Leucin feststellen konnte. Aber die Annahme, Clavin wäre nichts weiter als ein Gemenge von Leucin und Asparaginsäure war eine willkürliche, durch Versuche nicht genügend gestützte Vermutung. Die Unrichtigkeit der Bangerschen Behauptung kann mit einem Reagensglasversuch bewiesen werden, mit einem einzigen. Lösungen von Asparaginsäure geben mit salpetersaurem Quecksilberoxydul einen Niederschlag. Eine konzentrierte Clavinlösung, mittelst Salpetersäure dargestellt, gibt mit salpetersaurem Quecksilberoxydul keinen Niederschlag. Damit ist ein für alle Mal die Behauptung, Clavin sei weiter nichts als ein Gemenge von Leucin und Asparaginsäure aus der Welt geschafft. Ubrigens hätte Banger schon aus einem anderen Grunde nicht gerade auf die Asparaginsäure als möglichen Bestandteil meines Clavins verfallen dürfen; denn, wie schon gesagt, ist der neben dem Leucin vorhandene Bestandteil des Clavins dadurch ausgezeichnet, daß er ein lösliches Kupfersalz bildet. Das asparaginsäure Kupfer ist zwar in heißem Wasser löslich, in kaltem aber so wenig, daß diese Eigenschaft zur Isolierung und Reindarstellung benutzt wird.

Es ist bereits in einer früheren Abhandlung darauf hingewiesen worden, daß das Clavin durch keines der gebräuchlichen Alkaloidreagentien gefällt wird. Das gilt nun natürlich auch ohne weiteres für den basischen Bestandteil des Clavins. Diese Clavinbase wird überhaupt durch nichts gefällt. Ich habe unzählige Versuche angestellt, irgendeine unlösliche Verbindung dieser Clavinbase aufzufinden, denn es wäre dadurch ihre Isolierung und Reindarstellung außerordentlich erleichtert und beschleunigt worden. Aber alle Bemühungen waren umsonst. Es hätte nun keinen Sinn, sämtliche vergebliche Versuche hier anzuführen. Ich will nur die wichtigeren Reagentien, die mit der Clavinbase keine Fällung geben, nennen, weil dadurch gewisse Substanzen, mit denen irgendjemand sie zu identifizieren geneigt sein möchte, von vornherein ausgeschlossen werden können. Nachdem einmal die vollkommen willkürliche Behauptung von der Anwesenheit der Asparaginsäure im Clavin aufgestellt worden ist, soll jeder weiteren Vermutung ähnlicher Art sogleich der Boden entzogen werden. Der nächste Verwandte der Asparaginsäure ist ihr Amid, das Asparagin. Dieses wird durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt.

Eine konzentrierte Clavinlösung gibt keinen Niederschlag damit. Dadurch ist gleichzeitig die Anwesenheit von Glutaminsäure ausgeschlossen, die sich zu salpetersaurem Quecksilberoxyd ebenso verhält wie Asparagin.

Folgende Alkaloidreagentien gaben mit Clavinlösungen keine Niederschläge:

Phosphorwolframsäure mit Schwefelsäure. Damit sind die Diaminosäuren, Pyrrolidincarbonsäure und viele andere im Tier- und Pflanzenreiche vorkommende Stoffe ausgeschlossen.

Phosphormolybdänsäure, Platinechlorid, Goldchlorid, Quecksilberchlorid, Jod-Jodkali und Jodquecksilber-Jodkali mit Schwefelsäure. Gerbsäure, Picrinsäure, Silbernitrat mit oder ohne Zusatz von Ammoniak, Bleiacetat und Bleiessig mit oder ohne einige Tropfen Ammoniaks.

Ich gehe nun zur Trennung der beiden Clavinbestandteile und ihrer Beschreibung im einzelnen über. Wie oben gesagt, gelingt es nicht, durch einmalige Behandlung einer Clavinlösung sei es mit Kupferhydroxyd oder mit Kupferacetat und Zerlegung des löslichen Kupfersalzes mit Schwefelwasserstoff sogleich vollkommen reine Clavinbase zu erhalten. Man muß die Überführung in das Kupfersalz wiederholen. Dabei ist die Anwendung des Kupferacetates dem Kupferhydroxyd vorzuziehen, auch abgesehen davon, daß dann die zeitraubende Arbeit wegfällt, frisch gefälltes Kupferhydroxyd darzustellen und was durchaus notwendig ist, es vollkommen rein zu waschen. Es ist folgendermaßen zu verfahren. Eine gesättigte Clavinlösung wird mit überschüssiger gesättigter Kupferacetatlösung gekocht und nach dem Abkühlen der hellblaue Niederschlag des Leucinkupfers abfiltriert. Das dunkelblaue Filtrat läßt man nach dem Entkupfern mit Schwefelwasserstoff zur Trockne verdampfen, löst den stets schön kristallisierten Rückstand in Wasser, kocht wieder mit gesättigter Kupferacetatlösung u. s. f. Diese Prozedur wird so lange wiederholt, bis eine Probe des erhaltenen Präparates keinen Niederschlag mit Kupferacetat mehr gibt. Für diese Probe löst man 0,05 g der Substanz in 0,75 ccm Wasser und fügt einige Tropfen einer Kupferacetatlösung hinzu, die durch Auflösen von 1 Teil kristallisiertem Kupferacetat in 14 Teilen Wasser dargestellt ist, und kocht einmal auf. Tritt kein Niederschlag mehr auf, so ist die gesamte Kristallmasse zur Verjagung der Essigsäure mit Salzsäure einzudampfen. Aus dem schön kristallisierten Hydro-

chlorid der Clavinbase wird diese durch Schütteln der wäßrigen Lösung mit frisch gefälltem Silberoxyd in Freiheit gesetzt. Dabei verschwindet ein ev. noch anhaftender Rest von Leucin in den Silberschlamm, denn die Silberverbindung des Leucins ist schwer löslich in kaltem Wasser. Man stellt sich das Silberoxyd durch Fällen einer Silbernitratlösung mit heiß gesättigtem Barytwasser dar. Das Silberoxyd ist dann mit heißem Wasser so lange auszuwaschen bis nicht nur eine Probe des Filtrats sondern auch des Silberoxyds in etwas Salpetersäure gelöst mit Schwefelsäure keine Spur eines Niederschlages mehr gibt. Die konzentrierte wäßrige Lösung des Hydrochlorids der Clavinbase wird mit einem Überschuß des Silberoxyds versetzt, gründlich geschüttelt, etwas erwärmt und nach dem vollkommenen Erkalten filtriert. Das Filtrat, durch Schwefelwasserstoff vom Silber befreit, hinterläßt beim Eindampfen die Clavinbase in schönen Kristallen. Es sind meist sechseckige Prismen oder Blättchen. Sie können aus heißem Weingeist umkristallisiert werden. Die konzentrierte wäßrige Lösung der Clavinbase reagiert neutral. Im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen erhitzt, schmilzt die Clavinbase nach vorhergegangenem Sintern bei 258—260°. Ihr Schmelzpunkt weicht also nicht wesentlich von dem des Clavins ab, der bei 262—263° liegt. Die Clavinbase sublimiert ebenso wie das Clavin und auch das Verhalten zu Lösungsmitteln ist bei beiden Substanzen im großen und ganzen dasselbe.

Der Clavinbase kommt auf Grund der elementaren Zusammensetzung die empirische Formel zu: $C_5H_{11}O_2N$.

0,1535 g Substanz gaben 0,2865 g CO_2
und 0,1360 g H_2O

0,2269 g Substanz gaben 0,4248 g CO_2
0,1971 g H_2O

0,1510 g Substanz gaben 15,5 cem N bei 15° und
748 mm Barometer.

Es wurde also gefunden:

	C	H	N
1.	50,90	9,84	—
2.	51,06	9,65	—
3.	—	—	11,80

Die Formel $C_5H_{11}O_2N$ verlangt: C 51,26 Proz.; H 9,40 Proz.
N 11,96 Proz.

Die Kupferverbindung der Clavinbase entsteht beim Schütteln der wäßrigen Lösung mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd und

scheidet sich beim Eindampfen der blauen Lösung in dunkelblauen Kristallblättchen aus. Diese sind außer in Wasser in heißem Weingeist und in Methylalkohol löslich.

0,2059 g Substanz gaben 0,0544 g CuO = 21,11 Proz. Cu.

Die Formel $(C_5H_{10}O_2N)_2Cu$ verlangt 21,50 Proz. Cu.

Der zweite Bestandteil des Clavins ist, wie schon gesagt, Leucin, und zwar das weitverbreitete l-Leucin. Man stellt es am besten aus dem unlöslichen Kupfersalz dar, das man durch Fällen der Clavinlösung mit Kupferacetat gewinnt. Dieser Niederschlag ist meist mit dem Kupfersalz der Clavinbase verunreinigt. Man kann dieses dem Leucinkupfer mit heißem Weingeist oder Methylalkohol entziehen. Man erhält so ein hellblaues Pulver, das aus mikroskopischen Kristallblättchen zusammengesetzt ist.

0,1377 g gaben 0,0332 CuO = 19,26 Proz. Cu

$(C_6H_{12}O_2N)_2Cu$ verlangt 19,65 Proz. Cu.

Das durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine Aufschwemmung des Kupfersalzes in Wasser und Eindampfen des Filtrats erhaltene Leucin stellte eine atlasglänzende Kristallmasse dar, die durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt werden konnte. Die Substanz sublimierte unter Entwicklung eines Geruchs von Amylamin, benetzte sich schwer mit Wasser, löste sich aber darin. Im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen rasch erhitzt schmolz sie bei 287—289°. E. Fischer¹⁾ fand den Schmelzpunkt seines Leucins bei 293—295° (corr.).

0,2034 g Substanz gaben 0,4094 Kohlensäure
und 0,1867 Wasser.

Es wurden also gefunden:

54,89 Proz. C und 10,20 Proz. H.

Leucin $C_6H_{13}NO_2$ verlangt:

55,0 Proz. C und 9,9 Proz. H.

Die Ermittlung der spezifischen Rotation in salzsaurer Lösung mittelst des Wildschen Polaristrobometers gab folgende Werte: 1,0330 g in 20prozentiger Salzsäure gelöst drehten bei einem Volumen der Lösung von 20 cem in einer Schicht von 2 Dezimeter $\alpha = +1^\circ 44'$. Daraus berechnete sich die spezifische Rotation $[\alpha]_D = +16,77$. Von verschiedenen Autoren wurde für 4—5prozentige Lösungen des Leucins in 20prozentiger Salzsäure gefunden $[\alpha]_D = +17,5—17,8$.

1) E. Fischer. Spaltung racemischer Aminosäuren etc. Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft. Bd. XXXIII (1900) 2373.

Das Clavin ist also die Verbindung einer Aminosäure (Leucin) mit einer schwach basischen Substanz von der Zusammensetzung $C_5H_{11}O_2N$. Über die Konstitution dieser Base kann ich Bestimmtes nicht aussagen. Da sie keine Carboxylgruppe enthält muß ihre Fähigkeit Metalloxyde zu lösen, wohl auf der Anwesenheit eines Phenolhydroxyls beruhen. Da es mir nicht gelungen ist, eine Kupferverbindung der Clavinbase mit mehr als einem Äquivalent Kupfer darzustellen, darf man wohl annehmen, daß das zweite Sauerstoffatom nicht auch in einem Phenolhydroxyl, sondern in einer anderen Bindungsform enthalten sei, möglicherweise als Alkoholhydroxyl. Über die Anzahl der Hydroxyle und die Anwesenheit einer Amin- resp. Imingruppe konnte man durch die Resultate der Benzoylierung Aufschluß erwarten. In der Tat wurde durch Lösen von Clavin resp. der Clavinbase in starker Natronlauge und Schütteln mit Benzoylchlorid ein in überschüssiger Ätzalkalilauge unlöslicher Niederschlag erhalten, der auch in Kristallen übergeführt werden konnte. Seine weitere Untersuchung und Analyse ergab Anhaltspunkte für die Annahme, daß hier ein Gemisch verschiedener (Mono- und Di-) Benzoylprodukte vorgelegen hat. Es ist zur Genüge bekannt, wie schwierig die vollkommene Trennung eines solchen Gemenges sein kann. Ich verzichte daher vorläufig auf eine genaue Wiedergabe der bisher gewonnenen Daten. Nachdem es mir gelungen ist, eine größere Menge vollkommen reiner Clavinbase zu beschaffen, werde ich die Studien dieser Substanz nach den verschiedensten Richtungen erneut in Angriff nehmen. Hier mag nur noch darauf hingewiesen werden, daß man sich von der Eigenschaft der Clavinbase mit starker Natronlauge und Benzoylchlorid geschüttelt einen in überschüssiger Natronlauge unlöslichen Niederschlag zu geben, sich durch einen leicht anzustellenden Reagensglasversuch mit Clavin überzeugen kann. Damit ist aber die basische (oder besser ausgedrückt die nicht saure) Natur des neben dem Leucin im Clavin enthaltenen Bestandteils sogleich in überzeugender Weise dargetan, ohne daß man sich erst der Mühe zu unterziehen braucht, die Clavinbase rein darzustellen. Ich lege Wert darauf, ausdrücklich festzustellen, daß meine Behauptungen, erstens im Clavin ist keine Asparaginsäure, wie Barger angab, enthalten und zweitens der im Clavin an Leucin gebundene zweite Bestandteil ist überhaupt keine Säure, durch zwei einfache Reagensglasversuche sogleich bestätigt werden können.

Die Reaktionen, durch die sich die drei Substanzen, das

Clavin, das Leucin und die Clavinbase voneinander unterscheiden, sind folgende:

I. Clavin:

1) Eine wäßrige Lösung gibt mit Kupferacetat gekocht, einen hellblauen Niederschlag.

2) Mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd geschüttelt gibt sie ein dunkelblaues Filtrat.

3) Mit starker Natronlauge und Benzoylchlorid geschüttelt gibt sie einen Niederschlag.

II. Leucin: gibt die erste Reaktion, die zweite und dritte nicht.

III. Clavinbase: gibt die erste Reaktion nicht, wohl aber die zweite und dritte.

Nach den in dieser Abhandlung angeführten Analysen, wonach die beiden Bestandteile des Clavins die Zusammensetzung haben: $C_6H_{13}O_2N$ und $C_5H_{11}O_2N$, muß dem Clavin die empirische Formel $C_{11}H_{24}O_4N_2$ zugeschrieben werden, statt der in meiner ersten Arbeit angegebenen Formel $C_{11}H_{22}O_4N_2$. Die erste Formel verlangt 9,6 Proz. H, die zweite 8,9 Proz. H. Die früher mitgeteilten Analysen¹⁾ hatten im Mittel ergeben 9,32 Proz. H.

Alle drei Körper, Clavin, Leucin und die Clavinbase sind durch ihr Verhalten zu Lösungsmitteln, ihre Sublimierbarkeit und selbst ihre Kristallform einander so ähnlich, daß es große Schwierigkeit verursacht hat, sie als besondere Stoffe zu erkennen. Namentlich die Isolierung der Clavinbase, die keine schwer lösliche und leicht isolierbare Verbindung gibt, war die Quelle vieler Mißhelligkeiten. Auch die oben angegebene Gewinnungsmethode ist umständlich und mit Substanzverlust verbunden. Aber alle Bemühungen, ein besseres Verfahren aufzufinden, sind trotz großer Verschwendung von Zeit und Material bisher vergeblich gewesen.

Es ist nach allem leicht einzusehen, daß eine Verwechslung von Clavin und Leucin leicht vorkommen kann. Die Behauptung Bangers, Clavin sei nichts anderes als verunreinigtes Leucin konnte mich daher nicht überraschen. Noch vor der Veröffentlichung meiner ersten Abhandlung über das Clavin war dies demselben Mißtrauen begegnet. Als ich das Clavin der industriellen Darstellung übergeben wollte und zu diesem Zweck mit einer der angesehensten chemischen Fabriken in Verbindung trat, wurde mir die Antwort zu teil, daß nach angestellter Prüfung das Clavin kaum etwas anderes als Leucin sei. Viele Jahre vorher dürfte

1) Vahlen, Clavin etc. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 55. 137.

Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 60.

Buchheim¹⁾ das Opfer des gleichen Irrtums geworden sein. Er führte in einer Abhandlung als ein nebensächliches Ergebnis seiner Untersuchungen die Anwesenheit von Leucin im Mutterkorn an. Aber dieses angebliche Leucin wurde nur durch seine Kristallform, seine Löslichkeit, die Sublimierbarkeit unter Entwicklung eines Geruches nach Amylamin und die bekannte Scherersehe Reaktion charakterisiert, aber weder sein Verhalten zu Kupferhydroxyd resp. Kupferacetat geprüft, noch eine Analyse ausgeführt, noch Bestimmungen des Schmelzpunktes oder der spezifischen Rotation. Das Verfahren, durch das Buchheim Leucin aufgefunden hat, läßt kaum einen Zweifel darüber aufkommen, daß er mein Clavin in Händen, aber für Leucin gehalten hat.

Die Entdeckung des Clavins vollzog sich durchaus nicht so, daß ich etwa wie Buchheim zufällig eine kristallisierte Substanz auffand, die ich trotz ihrer Ähnlichkeit mit Leucin durch subtilere Untersuchung als durchaus verschieden von diesem erkannt und dann auf ihre physiologische Wirkung geprüft hätte. Vielmehr war die Wirkung des Clavins bereits aufgefunden, lange bevor ich zu der so einfachen Art der Darstellung gelangte und zur weiteren chemischen Untersuchung schritt. Da das Clavin irgendwelche anderen besonders auffälligen physiologischen Wirkungen nicht besitzt als diejenige auf den Uterus, hat mir allein diese als Wegweiser bei der Auffindung der Substanz gedient.

Ich habe in meiner ausführlicheren Abhandlung über Clavin eine größere Reihe mit allen Einzelheiten beschriebener Tierversuche angeführt, die die Wirkung des Clavins in unzweideutiger Weise demonstrierten. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen, daß im ganzen noch mehr derartiger Versuche von mir ausgeführt worden sind. Andererseits habe ich aber auch nicht verschwiegen, daß sich in einem Falle das Clavin als vollkommen unwirksam erwiesen hatte, ohne daß die geringste Erklärung für diesen Mißerfolg aufgefunden werden konnte. Aber ich glaubte nicht, daß dieser eine Versuch, in dem sich das Clavin wirkungslos erwies, mich verpflichtete, alle meine übrigen Beobachtungen mit positivem Ergebnis als auf Zufall oder Täuschung beruhend anzusehen. Überdies war ich in der Lage, in meinen beiden Abhandlungen auf eine Reihe klinischer Erfahrungen hinzuweisen, in denen das Clavin die von mir angegebene Wirkung auf den Uterus in überzeugender Weise zur Geltung gebracht hatte. Diese Beobachtungen der Clavin-

1) Buchheim, Über die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1875, III, 10.

wirkung am Menschen halte ich auch im Sinne eines pharmakologischen Experiments für besonders beweiskräftig. Alle unsere gebräuchlichen Versuchstiere weichen in dem Bau ihres Uterus und in ihrem Geburtsmechanismus wesentlich von den menschlichen Einrichtungen ab. Die einzigen Säuger, deren Gebärmutter mit der menschlichen verglichen werden kann, sind die Affen. Nun ist aber diejenige Mutterkornwirkung, die in einer deutlichen Kontraktion der Gebärmutter besteht, ohne daß eine der anderen, giftigen Wirkungen der Droge zur Geltung kommt, in aller Schärfe und Sicherheit nicht nur beim Menschen entdeckt worden, sondern es blieben die klinischen Beobachtungen lange Zeit die einzigen Beispiele einer solchen Wirkung. Diese Wirkung am Menschen war längst allgemein anerkannt, das Mutterkorn in mehrere Pharmacopöen aufgenommen und als wertvolles Arzneimittel von vielen Geburtshelfern und Frauenärzten empfohlen, ehe man anfing, entsprechende Tierversuche anzustellen. Die ersten sind von Dietz¹⁾ ausgeführt worden. Ich habe sie in meiner zweiten Abhandlung über Clavin angeführt und mit dem Urteil begleitet, daß sie für sich allein ohne jene vielfältige klinische Erfahrung schwerlich überzeugend gewirkt und der Einführung des Mutterkorns in die Geburtshilfe Vorschub geleistet hätten. Die Exaktheit der klinischen Beobachtung über die Clavinwirkung, soweit es sich nur um die klare und unzweideutige Feststellung der Uteruskontraktionen handelt, nicht etwa um eine genaue physiologische Analyse ihres Zustandekommens, die natürlich nur durch Tierversuche geschehen kann, halte ich dem pharmakologischen Experiment nicht nur gleichwertig, sondern sogar überlegen. Die nach Applikation von Clavin beim Menschen bewirkten Uteruskontraktionen können gleichzeitig durch die aufgelegte Hand des beobachtenden Arztes wie durch die Angabe der Kreißenden bezüglich Frequenz, Dauer und Stärke genau registriert werden und zwar durch mindestens zwei voneinander unabhängige Beobachter. Es ist unverständlich, wie hier ein erheblicher Irrtum sich einschleichen könnte. Nachdem nun das Clavin in einer stattlichen Zahl von Tierversuchen und Beobachtungen am Menschen deutliche Uteruskontraktionen hervorgerufen hat, ist für mich diese spezifische Wirkung endgültig erwiesen. Es ist mir unbegreiflich, wie Dale²⁾ auf Grund einiger Tierversuche mit angeblichem Mißerfolg das Clavin schlechthin für unwirksam erklären konnte. Dale ist zu

1) W. Dietz. Versuche über die Wirkungen des Mutterkorns auf den tierischen Organismus etc. Tübingen 1831. S. 122—129.

2) Barger and Dale, Bio-Chemical Journal, Vol. II. (1907) S. 289—291.

seinem abfälligen auf so mangelhafter experimenteller Grundlage beruhenden Urteil wohl durch die Angabe Bangers ermutigt worden, daß das Clavin nichts weiter als ein Gemenge von Leucin und Asparaginsäure sei. Aber diese Meinung wird in dieser Abhandlung unwiederbringlich widerlegt. Wie verhält es sich nun mit den beiden eingehender beschriebenen Tierversuchen Dales, in denen das Clavin sich als unwirksam erwiesen haben soll? Zuvörderst sei bemerkt, daß ich die weitaus größte Zahl meiner Tierversuche an Kaninchen angestellt habe. Mehrere Gründe haben mich dazu veranlaßt. Erstens kann man Kaninchen zu jeder Jahreszeit im trächtigen Zustand erhalten, während Hunde und Katzen an bestimmte Monate gebunden sind. Zweitens sind Kaninchen gegen die Uteruswirkungen des Mutterkorns besonders widerstandsfähig, positive Ergebnisse an diesen Tieren also um so mehr überzeugend. Drittens aber hat sich ergeben, daß für die Versuchsanordnung, die ich bevorzugte, Kaninchen brauchbarer als speziell Katzen sind. Beobachtet man laparotomierte Kaninchen im erwärmten Kochsalzbade, so sieht man entweder gleich nach der Operation oder einige Zeit darnach spontane Uterusbewegungen auftreten, die meistens im Verlauf von 10—20 Minuten aufhören oder doch außerordentlich schwach werden. Diesen Zustand der Ruhe muß man abwarten, ehe man die zu prüfende Substanz injiziert, da man sonst Gefahr läuft, spontane Uterusbewegungen für Wirkungen jener Substanz zu halten. In allen von mir beschriebenen Versuchen wurde auf diesen Punkt die peinlichste Rücksicht genommen. Es ist mir allerdings auch vorgekommen, daß ohne jede begreifliche Ursache eine hinreichende Beruhigung der Gebärmutter auch geraume Frist nach der Operation nicht eintrat, sondern die spontanen Bewegungen mit unverminderter oder sogar verstärkter Kraft fortdauerten. Aber dann wurde eben auf die Anstellung eines Versuches mit Clavin einfach verzichtet. Haben aber einmal etwa 20 Minuten lang nach vollendeter Operation bei den im Kochsalzbade bei gleicher Temperatur und sonst gleichen Bedingungen gehaltenen Tieren die spontanen Bewegungen des Uterus aufgehört, so sind einige Zeit nach Injektion einer Substanz auftretende Kontraktionen des Uterus mit absoluter Sicherheit als Wirkungen dieser Substanz anzuerkennen. In diesem Punkte ist ein Irrtum nicht möglich. Nie kommt es vor, daß wenn erst einmal der Uterus zur Ruhe gekommen ist und in diesem Zustand 20 Minuten verharret hat, bei sonst gleichen Bedingungen, unter denen sich das Tier befindet, plötzlich heftige spontane Bewegungen des Uterus einsetzen. Ich habe das nie gesehen.

Auch Jacobj¹⁾ hat seinerzeit im Schmiedeberg'schen Institut mit seinen Mutterkornsubstanzen Versuche in derselben Weise an laparotomierten Tieren ausgeführt, ohne daß er selbst über die Unzulänglichkeit dieser Methode sich geäußert noch von anderer Seite Einwendungen erfahren hätte. In ähnlicher Art sind ja auch seit bald 40 Jahren zahlreiche Versuche über die Bewegungen des Darms angestellt worden. Niemand hat es gewagt, die so gewonnenen physiologischen Anschauungen von z. T. prinzipieller Bedeutung wegen Bedenklichkeiten der Methode als fragwürdig oder gar hinfällig zu bezeichnen.

Ich habe also die Mehrzahl meiner Versuche an Kaninchen ausgeführt. Bei Katzen soweit die allerdings geringe Anzahl meiner diesbezüglichen Versuche ein allgemeines Urteil gestattet, kommt eine erhebliche Verminderung der spontanen Uterusbewegungen viel weniger leicht und rasch zustande als bei Kaninchen. Damit soll nicht gesagt sein, daß Katzen zu dieser Art von Versuchen überhaupt ungeeignet seien, ich habe ja selbst entsprechende Experimente an diesen Tieren beschrieben. Doch sind Kaninchen für die von mir gewählte Versuchsanordnung Katzen bei weitem vorzuziehen. Da ich nun zur experimentellen Begründung der Clavinwirkung hauptsächlich laparotomierte Kaninchen gewählt habe, so müßte sich, denke ich, jeder Versuch, die Richtigkeit meiner Beobachtungen und Schlüsse zu bestreiten, sich in erster Linie auf die gleiche Versuchsanordnung und auf das gleiche Versuchstier stützen. Ist es doch an sich kaum zu begreifen, daß man sich des gewöhnlichsten und im trächtigen Zustand am leichtesten zu beschaffenden Versuchstieres, des Kaninchens entschlägt, um sich zu den Experimenten eines Tieres wie die Katze zu bedienen, die in jedem Falle unbequemer und zu dem hier in Betracht kommenden Zweck höchstens zweimal im Jahr und dann noch schwer zu beschaffen ist. Die beiden Versuche, die Dale genügt haben, um ein vernichtendes Urteil über mein Clavin abzugeben, sind an Katzen angestellt. In dem ersten Versuch wurde einer trächtigen Katze von 3 Kilo im 37° warmen Kochsalzbade das Abdomen geöffnet und dann 0,07 g Clavin intravenös injiziert. Vom Augenblicke des Bauchschnittes bis zur Clavininjektion waren 17 Minuten verstrichen und 4 Uteruskontraktionen protokolliert worden, deren längste eine Dauer von 30—45 Sekunden hatte. Im Verlauf von 19 Minuten nach Vollendung der Clavininjektion wurden 11 Uteruskontraktionen protokolliert, deren längste mehr als eine Minute

1) Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39. (1897) S. 129.

dauerte. Weiter wurden die Uteruskontraktionen nicht notiert, sondern der fernere Verlauf des Experimentes dahin resümiert, daß nach der Clavininjektion die Uteruskontraktionen zwar ein wenig häufiger (though rather more frequent, wie mir scheinen will ein etwas sehr vorsichtiger Ausdruck im Hinblick auf die Steigerung der Frequenz, wenigstens für die Zeit der genauen Protokollierung, um mehr als das Doppelte) aber dafür weniger kräftig als vorher gewesen seien. Nun meine ich, daß wer auch nicht geneigt sein sollte, mit mir in diesem Katzenversuch eine Bestätigung der von mir behaupteten Wirksamkeit des Clavins zu finden, doch nimmermehr darin einen schlagenden Beweis für das Gegenteil erblicken kann. Das gleiche gilt vom zweiten Versuch Dales. Es wurde ebenfalls eine trächtige Katze im erwärmten Kochsalzbade laparotomiert. Der Uterus schrieb seine Bewegungen in einer Kurve auf. Über die Art der Übertragung, namentlich über den Punkt der Gebärmutter, von dem aus sie erfolgte, wurde von Dale nichts Näheres angegeben. Und doch wäre dies im vorliegenden Falle besonders wünschenswert gewesen. Die einzelnen Teile des trächtigen tierischen Uterus ziehen sich niemals gleichzeitig zusammen, ja, es kann, wovon ich mich durch viele Versuche (an Kaninchen) überzeugt habe, ein einzelner Foetalsack die kräftigsten Kontraktionen ausführen, während alle übrigen in vollkommener Ruhe verharren oder nur mit mäßiger Lebhaftigkeit sich bewegen. Daß sämtliche Foetalsäcke gleichzeitig und gleich stark tätig sind, kommt überhaupt kaum vor. Es wäre dies für die Ausstoßung der Früchte auch im höchsten Grade ungünstig. Ferner habe ich oft beobachtet, wie der Cervix des Uterus sich kontrahierte, ohne daß die geringste Bewegung an irgend einem Foetalsack wahrzunehmen war und umgekehrt. Aus diesen Umständen ergibt sich aber doch, daß man mit einer einzelnen Kurve niemals die Tätigkeit des gesamten Uterus in befriedigender Weise zum Ausdruck bringen kann. Jedenfalls gilt dies uneingeschränkt für den trächtigen Uterus im natürlichen Zusammenhang mit seiner Umgebung. Es kann sich ereignen, daß gerade derjenige Teil des Uterus, sei es nun der Cervix oder ein Uterushorn oder ein beliebiger Foetalsack, dessen Bewegung in eine Kurve übersetzt wird, von einer Wirkung, die dieses Organ zu einer deutlichen Steigerung seiner Tätigkeit anreizt, ganz unberührt bleibt oder nur wenig betroffen wird, die verzeichnete Kurve in ihrem weiteren Verlaufe demnach nichts von den Veränderungen in dem Gesamtorgan wiedergibt. Darum habe ich selbst, woran ich anfangs natürlich auch gedacht habe, denn eine periodische Bewegung in einer Kurve

zu verzeichnen, bietet heute keine Schwierigkeiten mehr, auf eine Reproduktion der beobachteten Uteruskontraktionen in Kurven verzichtet. Aus den erörterten Gründen ist es mir aber auch unmöglich, aus dem Anblick der von Dale wiedergegebenen Kurve die Überzeugung zu gewinnen, daß in diesem Katzenversuch das injizierte Clavin unwirksam gewesen sein müßte. Aber wären selbst diese beiden Versuche Dales vollgültige Zeugnisse für das Versagen der von mir erwiesenen Clavinwirkung, so würden damit doch nicht alle von mir und anderen gemachten Beobachtungen aus der Welt geschafft sein. Im allgemeinen besteht doch die Meinung zu recht, daß Beobachtungen mit positivem Ergebnis mit Anspruch auf größere Beweiskraft aufzutreten berechtigt sind als solche mit negativem.

Nach Dale hat Kehrer¹⁾, der den beiden englischen Autoren die vollkommen in der Luft schwebende Behauptung, mein Clavin sei nichts anderes als mit Asparaginsäure verunreinigtes Lencin nachschreibt, als eine, dann freilich selbstverständliche Konsequenz, dem Clavin jede spezifische Wirkung auf den Uterus abgesprochen. Um die unrichtige Angabe Dales zu bestätigen, scheint Kehrer ein einziger Versuch an der laparotomierten Katze genügt zu haben. Ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die oben gegen Dale erhobenen Einwürfe zu verweisen. Anders verhält es sich mit Kehrsers Versuchen am abgeschnittenen in Ringerscher Lösung suspendierten Horn des nicht trächtigen Katzenuterus. In solchen Versuchen fand Kehrer das Clavin in der Mehrzahl der Fälle unwirksam. Das mag richtig sein. Aber was folgt daraus? Nichts weiter als daß das abgeschnittene Horn des nicht trächtigen Katzenuterus sich anders verhält als der unverstümmelte trächtige Uterus speziell von Kaninchen und Menschen. Aus Kehrsers Versuchen aber das Urteil abzuleiten, daß alle von mir und anderen beobachteten Wirkungen des Clavin auf den in natürlichem Situs befindlichen trächtigen Uterus von Kaninchen und Menschen auf Täuschung oder Zufall beruhen müßten, für eine solche Schlußfolgerung ist mir auch nach langem und anstrengendem Nachdenken ein Verständnis nicht aufgegangen.

Die spezifische Wirkung des Clavins auf den Uterus ist, worauf schon wiederholt hingewiesen wurde, außer an trächtigen Kaninchen auch an Frauen beobachtet. In meinen früheren Mit-

¹⁾ Kehrer, Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 58 (1908) 366 und Experimentelle Untersuchungen über die Mutterkornpräparate. Archiv für Gynaekologie Bd. 84, H. 4, S. 610.

teilungen sind diesbezügliche Erfahrungen aus den Kliniken von Halle¹⁾ und von Basel²⁾ eingehend besprochen worden. Noch aus einer dritten Universitätsfrauenklinik, derjenigen von Straßburg i. E. (Direktor: Prof. Fehling) liegen derartige Beobachtungen vor. Sie sind von Erhard³⁾ beschrieben. Das Clavin war in subkutanen Dosen von 0,01—0,02 g in 12 Fällen während der Geburt angewandt worden. In allen Fällen, ohne eine einzige Ausnahme, trat eine unzweideutige Wirkung auf den Uterus ein. Sie setzte 5—10 Minuten nach der Injektion ein und hielt durchschnittlich 1½ Stunden an. In derselben Arbeit finden sich Versuche mit einem Spasmotinpräparat beschrieben, das von Jacobj selbst der Klinik geliefert worden war. Es wurde in 10 Fällen während der Geburt angewandt und zwar in Dosen von 0,02 g subkutan. Von diesen 10 Fällen erwies sich das Spasmotin in 6 Fällen absolut unwirksam. Von den restierenden 4 Fällen, in denen es wirksam schien, würden bei etwas strengerer Kritik mit Leichtigkeit noch 2 Fälle auszuschneiden sein, in denen es durchaus fraglich bleibt, ob die beobachteten Uteruskontraktionen mit Recht dem injizierten Spasmotin zugeschrieben werden dürfen, denn in einem dieser Fälle war kurz vorher eine Wendung gemacht und an einem Fuße des Kindes ein Dauerzug angebracht worden und in dem anderen traten erst eine Stunde nach der Injektion des Spasmotin Wehen auf.

Demnach scheint mir durch die klinischen Beobachtungen, die durch etwaige auf einer angeblich mangelhaften Methode meiner Kaninchenversuche beruhenden Irrtümer meinerseits doch unmöglich beeinflußt sein können, das wenigstens unzweifelhaft erwiesen zu sein, daß mein Clavin eine spezifische Wirkung auf den Uterus ausübt. Nur darüber besteht eine Verschiedenheit der Meinungen, wie weit dieser Clavinwirkung für die Verwendung in der Geburtshilfe eine praktische Bedeutung zuzuschreiben sei. Über diesen Punkt wird man erst dann ein endgültiges Urteil fällen können, wenn man das Clavin in den größten durch seine Giftigkeit noch zulässigen Dosen wird angewandt haben. Dies ist bisher nicht geschehen. Die maximalen Einzeldosen werden bei der außerordent-

1) Vahlen, Deutsche med. Wochenschr. 1905 Nr. 32. S. 9—11 des Separatabzuges.

2) Labhardt, Über Clavin, Münchener med. Wochenschrift 1906. Nr. 3 und Vahlen, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55 S. 162.

3) Ignaz Erhard. Über Spasmotin und Clavin etc. Inaug. Dissert. Straßburg 1906. Auf die Existenz dieser Dissertation bin ich erst im Mai 1908 aufmerksam gemacht worden.

lich geringen Allgemeinwirkung des Clavins gewiß um das Fünf- oder Zehnfache, wenn nicht noch mehr, die bisher angewandten von 0,01—0,02 g übertreffen. Es wäre sehr merkwürdig, wenn eine Substanz, die zu 0,01 g eine bestimmte Wirkung ausübt, bei der fünffachen Dosis nicht eine deutliche Steigerung dieser Wirkung aufweisen sollte.

Im Clavin sehen wir einen, in charakteristischer Weise wirksamen Stoff, die Clavinbase mit einer Aminosäure, dem Leucin zu einem neutralen Salze vereinigt. Die meisten Pflanzenbasen kommen in der Natur an eine Säure gebunden vor, entweder an die weit verbreiteten Pflanzensäuren wie Äpfelsäure oder an besondere nur in bestimmten Pflanzengattungen vorkommende Säuren, wie die Meconsäure im Opium, die Chinasäure in den Chinarinden, die Aconitsäure in den Aconitum-Arten etc. Das Vorkommen einer Aminosäure speziell des Leucins in dem natürlichen Salz einer Pflanzenbase ist bisher nicht beobachtet worden. Doch ist es nicht ausgeschlossen, daß auch sonst Aminosäuren eine ähnliche Rolle spielen wie die oben genannten Säuren.

Der Inhalt des 1. Abschnittes der vorliegenden Abhandlung kann in folgende Sätze zusammengefaßt werden: 1. Das Clavin ist das Salz einer Aminosäure (Leucin) mit einer Base. Diese Clavinbase ist der wirksame Bestandteil des Salzes. Nach den mit Clavin angestellten Versuchen muß diese Clavinbase etwas mehr als doppelt so stark wirksam sein als das Clavin. 2. Bangers Meinung, Clavin sei weiter nichts als ein Gemenge von Leucin und Asparoginsäure ist falsch. Die Abwesenheit von Asparaginsäure im Clavin läßt sich durch einen einzigen Reagenzglasversuch beweisen. 3. Die von mir bewiesene und durch klinische Beobachtungen von verschiedenen Seiten bestätigte spezifische Wirkung des Clavins auf den Uterus steht fernerhin außer jeder Diskussion. Alle dagegen gemachten Einwürfe sind hinfällig.

II.

Ergotin, Hydroergotin und Ergotoxin.

Bald nach der Veröffentlichung meiner zweiten ausführlichen Arbeit über das Clavin erschien eine inhaltsreiche Abhandlung über

das Mutterkorn von F. Kraft¹⁾. Bei dem vorwiegenden Interesse, das dem auf den Uterus wirkenden Bestandteil des Mutterkorns zukommt, wandte er diesem seine nächste Aufmerksamkeit zu. Überdies war ja seit Jacobj die, wie wir jetzt wissen, falsche Auffassung verbreitet, daß dieser Stoff derselbe sei, der auch die Hauptgiftwirkung des Mutterkorns, nämlich die Fähigkeit Gangrän zu erzeugen, besitzt. Somit war das Bestreben, die beiden wichtigsten Mutterkornwirkungen auf bestimmte Stoffe zurückzuführen, insofern vereinfacht, als es sich angeblich nur um einen einzigen handelte. Es sollte der fragliche Körper im Ätherextrakt des Mutterkorns enthalten und daraus durch Petroläther fällbar sein. Daß die von Jacobj in dieser Weise gewonnenen Substanzen keine chemischen Individuen seien, konnte niemandem, der die darauf bezüglichen Angaben sorgfältig las, zweifelhaft sein und war von mir wiederholt ausgesprochen worden. Kraft teilt diese Meinung und hat sie durch sorgfältige Untersuchung des Ätherextraktes aus entfettetem Mutterkorn bewiesen. Er fand darin: Mutterkornöl, gelbe Säuren, das schon von Tanret beschriebene Ergosterin und als Hauptbestandteil (ca. 40 Proz.) Alkaloide. Die gelben Säuren waren es offenbar, die den Jakobjschen Präparaten, von denen eines daher den Namen Chrysotoxin erhielt, die gelbe Farbe verliehen. Eine von diesen Säuren konnte F. Kraft in mikroskopisch feinen, zitronengelben Nadeln vom Schmelzpunkt 244 isolieren. Diese als Secalonsäure bezeichnete Substanz erwies sich als stickstofffrei und hatte die Zusammensetzung $C_{14}H_{14}O_6$. Diese wasserunlösliche Secalonsäure wurde durch Alkali unter Veränderung der Farbe in orange und rotbraun in eine neue wasserlösliche Säure verwandelt, die als zitronen- bis goldgelbes Pulver aber nicht in Kristallen erhalten werden konnte. Die übrigen gelben amorphen Säuren, die jene Secalonsäure begleiteten, waren nach Kraft wahrscheinlich Derivate, die möglicherweise erst bei der Verarbeitung des Mutterkorns entstanden waren. Nach Untersuchungen von Jaquet in Basel erwies sich die Secalonsäure und ihre Derivate als vollkommen unwirksam.

Die im Ätherauszuge enthaltenen Alkaloide gewann Kraft durch Schütteln mit einer wäßrigen Weinsäurelösung, durch die sie dem Äther entzogen wurden. Aus der sauren Lösung konnten die Alkaloide durch Soda niedergeschlagen werden. Die so gewonnene Menge von Rohalkaloid betrug für gutes Mutterkorn 0,20—0,25 Proz.

1) F. Kraft, Über Mutterkorn. Archiv der Pharmacie 1906. Bd. 244, S. 337.

Aus diesem Rohalkaloid isolierte Kraft eine schön kristallisierende Substanz, die sich mit dem schon vor langer Zeit von Tanret¹⁾ dargestellten Ergotin in identisch erwies. Tanret hatte angegeben, daß das Ergotin sehr lichtempfindlich sei. Kraft fand das reine kristallisierte Ergotin im trocknen Zustande durchaus beständig und auch durch Luft unveränderlich. Dagegen wurde es durch Erhitzen und durch chemische Agentien sehr leicht in schwarze oder grünschwarze amorphe Zersetzungsprodukte verwandelt. Neben dem Ergotin fand Kraft ein zweites amorphes Alkaloid, das Tanret für identisch mit Ergotin gehalten hatte. Kraft zeigte dagegen, daß dieses zweite amorphe Alkaloid durchaus von dem Ergotin verschieden ist, aber in gewisser genetischer Beziehung zu ihm steht. Kraft fand nämlich, daß es aus dem Ergotin durch Wasseraufnahme entsteht und gab ihm deshalb den Namen Hydroergotin. Löste er z. B. ein Teil Ergotin in 3 Teilen Eisessig und verdünnte auf 100 Teile mit Wasser, so befand sich nach längerem Stehen Hydroergotin in der Lösung. Umgekehrt konnte Hydroergotin durch Kochen mit konzentriertem Methylalkohol in Ergotin verwandelt werden. Später ist es Kraft²⁾ gelungen, das schwefelsaure Salz dieses amorphen Hydroergotins in kristallisiertem Zustand zu erhalten. Das Hydroergotinsulfat hatte die Zusammensetzung: $(C_{35} H_{41} O_6 N_5)_2 SO_4$.

Fast gleichzeitig mit Kraft haben englische Autoren Mitteilungen über dieselben Alkaloide gemacht. Barger und Carr³⁾ sowie Barger und Dale⁴⁾ gewannen aus Mutterkorn ein wasserlösliches, amorphes Alkaloid, das sie Ergotoxin nannten. Es erwies sich seiner Zusammensetzung nach als identisch mit dem Hydroergotin Krafts. Barger und Dale⁵⁾ bestritten anfänglich die Angabe Krafts, daß Ergotin und Hydroergotin ineinander umgewandelt werden könnten. In einer späteren Arbeit von Barger und Carr⁶⁾ wurde jedoch diese Tatsache vollauf bestätigt. Die Zu-

1) Tanret. Compt. rend. 81. 896 (1875). 86. 888 (1878). Ann. chim. phys. 17. 493. (1879).

2) F. Kraft. Kristallisiertes Hydroergotinsulfat. Archiv d. Pharmacie Bd. 245 (1907) S. 644.

3) Barger und Carr. Chemical News. 1906. 89.

4) Barger und Dale. D. Mutterkornalkaloide. Archiv der Pharmacie Bd. 244, (1906) 550.

5) Barger und Carr. The Alkaloids of Ergot. Transactions of the Chem. Society 1907. Bd. 91. 337.

6) Barger und Carr. The Alkaloids of Ergot. Transactions of the Chemical Society. 1907 Vol. 91. S. 339.

sammensetzung beider Alkaloide wurde auf Grund von Analysen der freien Basen und einiger ihrer Salze gefunden für Ergotin = $C_{35}H_{39}O_5N_5$ und für Hydroergotin = Ergotoxin = $C_{35}H_{41}O_6N_5$.

Aus den Untersuchungen von F. Kraft und der genannten englischen Autoren ergibt sich demnach: 1. Daß das von ihnen isolierte kristallisierte Alkaloid identisch ist mit dem Tanret'schen Ergotin. 2. Daß, wie zuerst Kraft gezeigt hat, das kristallisierte Ergotin und das amorphe Hydroergotin keineswegs, wie Tanret meinte, identisch sind, daß aber diese beiden Alkaloide ineinander verwandelt werden können. 3. Daß das Hydroergotin Krafts und das Ergotoxin Bangers die gleiche Zusammensetzung haben, weshalb sie von den genannten Autoren für identisch erklärt wurden.

Was das Cornutin Koberts betrifft, so unterschied sich seine Darstellung nur ganz unwesentlich von der Methode, die Tanret zur Darstellung seines Ergotins angewandt hatte. Im Gegensatz zu diesem ist aber Cornutin nie kristallisiert erhalten, noch sind je Analysen mitgeteilt noch sonst irgendwelche Angaben gemacht worden, die seine Reinheit auch nur wahrscheinlich gemacht, geschweige denn garantiert hätten. Es ist demnach gar nicht daran zu zweifeln, darin stimmten Kraft und Barger sogleich miteinander überein, daß das Cornutin Koberts nichts weiter war als unreinigtes Ergotin Tanret, das selbst, sofern es nicht kristallisiert war, ein Gemenge von Ergotin Kraft und Hydroergotin Kraft darstellte.

Das Hydroergotin erwies sich als giftig. Kraft¹⁾ hat in seiner Arbeit einige Tierversuche mitgeteilt, die auf seine Veranlassung von Prof. Jaquet in Basel sowohl mit Hydroergotin wie mit Ergotin angestellt worden sind. Folgendes waren in aller Kürze die Ergebnisse.

Hydroergotin zu 0,01 g und 0,013 g je einem jungen Hahn injiziert, bewirkte Dunkelfärbung des Kammes und ataktischen Gang. Die Dosis von 0,013 g tötete innerhalb 24 Stunden.

Hydroergotin zu 0,01 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert, brachte Zuckungen hervor, das Tier erholte sich aber wieder. Es bekam nach zwei Tagen wiederum 0,025 g injiziert, Zuckungen, Unruhe und Wiederholung. Vier Tage später warf das Meerschweinchen vier tote Junge.

Hydroergotin zu 0,05 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Zuckungen, klonische Krämpfe, Uteruskontraktionen. Am anderen Tage tot. Im Bauche 4 tote Junge.

1) Kraft. C. c. S. 356 und 357.

Hydroergotin in zu 0,04 g einem trächtigen Kaninchen injiziert. Am nächsten Tage noch 0,05 g. Kreperte am dritten Tage nach Lungenentzündung, ohne geworfen zu haben.

Ergotin in zu 0,02 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Nach 24 Stunden tot. Kein Abort.

Ergotin in, dieselbe Dosis wie vorher, einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Nach 36 Stunden tot. Kein Abort.

Ergotin in zu 0,05 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Tod nach 9 Stunden unter Cyanose und Lähmung, ohne geworfen zu haben.

Das liebenswürdige Entgegenkommen des Herrn F. Kraft, dem dafür auch dieser Stelle mein herzlichster Dank ausgesprochen sein mag, gab mir Gelegenheit, mit den von ihm dargestellten Alkaloiden, Hydroergotin in und Ergotin in selbst einige Tierversuche anzustellen.

Versuch Nr. 1.

Mittelgroße Eskulenta. 0,015 g Hydroergotin in in einem Tropfen Eisessig gelöst, dann mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 20 Min. Injektion in den Rückenlymphsack.

11 Uhr noch nicht die geringste Wirkung eingetreten.

11 Uhr 12 Min. Das Tier erträgt kurze Zeit die Rückenlage, dreht sich aber auf stärkeres Zwicken in ein Bein sogleich wieder um und führt muntere und kräftige Sprünge aus.

12 Uhr derselbe Zustand.

1 Uhr, springt munter.

Das Hydroergotin in übt also auf Eskulenten eine minimale narkotische Wirkung aus. Jedenfalls ist es kein Krampfgift wie Koberts Cornutin. Von diesem sollen $\frac{1}{32}$ Milligramm genügt haben, um an Fröschen heftige strichninartige Krämpfe hervorzubringen.

Vers. Nr. 2.

Meerschweinchen von 330 g. 0,06 g Hydroergotin in in etwas Eisessig gelöst, dann mit Wasser auf 3 ccm verdünnt.

10 Uhr 45 Min. Injektion von 1 ccm (= 0,02 Hydroergotin in) unter die Rückenhaut.

11 Uhr. Es werden geringe Muskelzuckungen und schleudernde Bewegungen beobachtet. Dabei frisst das Tier an einer Rübe.

Diese geringen Muskelzuckungen werden auch hin und wieder im Verlaufe der folgenden Stunden beobachtet. Zu eigentlichen Krämpfen kommt es nicht.

Versuch Nr. 3.

Meerschweinchen von 290 g. Hydroergotin inlösung in Eisessig mit Wasser verdünnt.

11 Uhr 30 Min. Subkutane Injektion von 0,05 g Hydroergotin in.

Bald darauf Krämpfe. Das Tier legt sich auf die Seite. Schwache Atmung.

1 Uhr 20 Min. Das Tier hat sich wieder erholt, steht wieder auf seinen Füßen. Starker Tränenfluß. Hier und da Zuckungen.

Nächsten Tag um 9 Uhr 30 Min. morgens wird das Tier tot aufgefunden. Es liegt auf dem Bauch, nicht auf der Seite oder auf dem Rücken, kann also kurz vor dem Tode kaum noch heftige Krämpfe gehabt haben. Die Sektion ergab keine Organveränderung, die als Todesursache hätte angesehen werden können.

Versuch Nr. 4a.

Meerschweinchen von 195 g. 0,1 g Ergotinin mit 0,5 ccm Eisessig gelöst, dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 20 Min. Injektion von 1 ccm (= 0,02 Ergotinin) unter die Rückenhaul. Es tritt keine Wirkung ein.

11 Uhr 15 Min. Noch 2,5 ccm derselben Lösung (= 0,05 g Ergotinin) subkutan.

Es wurde keine Wirkung beobachtet, trotzdem im Ganzen 0,07 g Ergotinin injiziert worden waren.

Versuch Nr. 4b.

Dasselbe Meerschweinchen wie zu Vers. 4a, zwei Tage nachher. 0,1 Hydroergotinin in 0,5 Eisessig gelöst, und auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 25 Min. Injektion von 1 ccm (= 0,02 Hydroergotinin) unter die Rückenhaul.

10 Uhr 30 Min. Das Tier ist aufgeregt, zittert.

10 Uhr 50 Min. Es werden Muskelzuckungen beobachtet. Diese dauern bis zum Abend an, ohne sich aber deutlich zu steigern.

8 Uhr abends. Das Tier liegt tot auf dem Bauche. Die Sektion ergibt keine auffälligen Organveränderungen.

Versuch Nr. 5.

Meerschweinchen von 175 g. Dieselbe Hydroergotininlösung wie im vorigen Vers.

4 Uhr 50 Min. Subkutane Injektion von 1 ccm (= 0,02 Hydroergotinin).

5 Uhr 10 Min. Das Tier ist aufgeregt, zittert. Es bestehen Muskelzuckungen. Dieser Zustand dauert den ganzen Nachmittag an.

Bis zum nächsten Morgen hat sich das Tier wieder vollkommen erholt.

Versuch Nr. 6.

Meerschweinchen von 205 g. Hydroergotininlösung wie zu den vorigen Versuchen.

10 Uhr 12 Min. Injektion von 3 ccm (= 0,06 g Hydroergotinin) unter die Rückenhaul.

10 Uhr 25 Min. Unruhig. Trippelt hin und her. Muskelzuckungen.

10 Uhr 30 Min. Liegt auf der Seite. Heftige Krämpfe.]

10 Uhr 31 tot.

Der folgende Versuch illustriert die schon im Versuch Nr. 4 festgestellte geringe Giftigkeit des Ergotinin im Verhältnis zum Hydroergotinin.

Versuch Nr. 7.

Meerschweinchen von 221 g. 0,1 Ergotinin mit 0,5 ccm Eisessig gelöst. Dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 5 Min. Injektion von 3 ccm = 0,06 g Ergotinin.

10 Uhr 30 Min. Es werden sehr geringe Muskelzuckungen beobachtet, die bald wieder verschwinden.

Nach den paar Versuchen an Meerschweinchen möchte ich glauben, daß das Ergotinin unwirksam, das Hydroergotinin zu etwa 0,14 g pro Kilo Meerschweinchen tödlich ist. Trotzdem Muskelzuckungen zur Beobachtung kamen, könnte ich mich nicht entschließen, das Hydroergotinin als Krampfgift zu bezeichnen. Meerschweinchen sind besonders leicht geneigt, mit Muskelzuckungen zu reagieren und die im Vers. Nr. 6 beobachteten heftigen Krämpfe sind wohl als agonale aufzufassen. Jedenfalls ist die Wirkung des Hydroergotinins verschieden von jener, die Kobert von seinem Cornutin beschrieben hat. Angeblich genügten von diesem bei Hunden und Katzen 0,5 Milligramm auf das Kilo Körpergewicht (für Meerschweinchen, die er auch zu seinen Versuchen mit Cornutin benützt hat, hat Kobert die Dosen nicht angegeben), um eine Giftwirkung hervorzubringen und etwas höhere Dosen bewirkten heftige klonische und tonische Krämpfe.

Vor allem bemerkenswert in meinen Experimenten ist der Umstand, daß Ergotinin sich unwirksam erwies, während in den von Kraft in seiner Arbeit mitgeteilten Versuchen von Jaquet das Ergotinin in drei Fällen tödliche Vergiftungen an Meerschweinchen verursachte. Zwar ist in Jaquets Versuchen das Gewicht der Tiere nicht angegeben, sodaß man über das Verhältnis der tödlichen Dosis zum Körpergewicht kein Urteil gewinnen kann. Immerhin sind es relativ kleine Dosen gewesen, nämlich 0,02—0,05 Gramm für das einzelne Meerschweinchen. Am einfachsten dürfte dieser Widerspruch in Jaquets und meinen Versuchen durch die Annahme gelöst werden, daß das Ergotinin in jenen Versuchen, in denen es sich stark giftig erwiesen hat, noch mit Hydroergotinin verunreinigt gewesen sein mag.

In Krafts Arbeit werden auch drei Versuche von Jaquet mit Hydroergotinin an Hähnen mitgeteilt. Dabei wurden nach Dosen von 0,013—0,01 g die so oft beschriebenen Veränderungen am Hahnenkamm wahrgenommen, die man als charakteristisch für das gangränerzeugende Gift des Mutterkorns anzusehen sich gewöhnt

hat. Ich habe selbst an Hähnen Versuche angestellt, sowohl mit Hydroergotin in wie mit Ergotin in, dessen Ungiftigkeit ich aufs neue bestätigt fand.

Versuch Nr. 8.

Hahn mit schönem roten Kamm. 2058 Gramm, 0,1 g Ergotin in in 0,5 ccm Eisessig gelöst, dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 30 Min. Subkutane Injektion von 1 ccm = 0,02 g Ergotin in.

Es tritt keine Spur einer Wirkung auf und es ist nicht die geringste Veränderung des Kammes wahrzunehmen.

11 Uhr 10 Min. Nach 2 ccm = 0,04 g Ergotin in subkutan.

Wirkung ebenso negativ wie vorher. Es wurde bis abend gegen 8 Uhr beobachtet.

Versuch Nr. 9.

Derselbe Hahn wie zu vorigem Versuch.

0,1 g Hydroergotin in in 0,5 ccm Eisessig gelöst, dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 15 Min. Subkutane Injektion von 3 ccm = 0,06 g Hydroergotin in.

10 Uhr 42 Min. Das hintere Drittel des Kammes ist deutlich dunkeler gefärbt, der Schnabel geöffnet, Dyspnoe.

11 Uhr 30 Min. Dyspnoe noch stärker, Schnabel weit geöffnet, aber kein Herausfließen von Flüssigkeit. Dunkelfärbung des Kammes intensiver und weiter ausgebreitet. Auch die Bartlappen dunkel gefärbt.

12 Uhr 30 Min. Läßt die Flügel hängen. Ataktischer Gang. Dyspnoe sehr stark. Dunkelfärbung von Kamm und Bartlappen noch intensiver.

3 Uhr 30 Min. Liegt auf der Seite. Schnabel weit geöffnet. Bleibt so einige Stunden liegen.

8 Uhr wird das Tier tot gefunden.

Versuch Nr. 10.

Hahn von 1850 Gramm. Hydroergotin inlösung wie zu vorigem Versuche.

12 Uhr 10 Min. Subkutane Injektion von 3 ccm = 0,06 g Hydroergotin in.

12 Uhr 30 Min. Der hinterste Teil des Kammes hat bereits begonnen, sich dunkel zu färben.

1 Uhr 30 Min. Starke Dyspnoe. Schnabel geöffnet.

3 Uhr 20 Min. Dunkelfärbung des Kammes an Intensität und Ausdehnung bedeutend fortgeschritten. Auch die Bartlappen etwas dunkel gefärbt. Aus dem geöffneten Schnabel tropft Flüssigkeit heraus. Starke Dyspnoe.

5 Uhr. Das Tier schwankt auf den Beinen, läßt die Flügel hängen. Sonst derselbe Zustand wie vorher.

7 Uhr 30 Min. Das Tier liegt auf einer Seite, kann sich nicht mehr aufrichten.

Am nächsten Morgen wird das Tier tot aufgefunden. Die Sektion ließ keine Organveränderung erkennen, die als Todesursache hätte bezeichnet werden müssen. Im Darmtractus fanden sich keine Blutungen.

Meine Versuche an Hähnen haben in Übereinstimmung mit denen an Meerschweinchen die geringe Giftigkeit oder Ungiftigkeit des Ergotinins dargetan. Aber da nun, wie oben auseinandergesetzt, das Ergotin in durch chemische Agentien in Hydroergotin in verwandelt werden konnte, lag es nahe, auch durch das Tierexperiment sich zu überzeugen, ob eine ungiftige Lösung von Ergotin in allmählich die giftigen Eigenschaften des Hydroergotin ins erlangt. Auf diese Weise konnte auch der physiologische Nachweis von der Umwandlung des Ergotin ins in Hydroergotin in geliefert werden.

Versuch Nr. 11.

Ergotin in 0,21 g in 0,6 ccm Eisessig gelöst, dann auf 20 ccm mit Wasser verdünnt. Eine Probe dieser Lösung mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und mit einer 1prozentigen Lösung von Natriumsulfat versetzt, gab keinen Niederschlag, war also von Hydroergotin in frei! Dieses gibt nämlich, wie Kraft gezeigt hat, unter diesen Bedingungen einen amorphen Niederschlag von Hydroergotin insulfat. Diese klare Ergotin inlösung wurde nun 14 Tage lang im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es hatte sich dann ein sehr geringer Niederschlag abgesetzt, von dem abfiltriert wurde. Eine Probe der filtrierten Lösung gab nun mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und mit 1 prozentiger Natriumsulfatlösung versetzt, einen reichlichen Niederschlag. Es hatte sich also Hydroergotin in gebildet. Mit dieser Lösung wurde nun folgender Versuch an einem Hahn gemacht.

Hahn mit prachtvollem rotem Kamm. 2400 g.

9 Uhr 30 Min. Subkutane Injektion von 8 ccm = 0,08 g fester Substanz an verschiedenen Stellen des Rückens und des Bauches.

12 Uhr 45 Min. Nachdem bis dahin nicht das geringste Symptom einer Vergiftung aufgetreten war, beginnt nun der hinterste Teil des Kammes sich deutlich dunkler zu färben.

1 Uhr. Injektion von weiteren 8 ccm = 0,08 g Substanz.

1 Uhr 30 Min. Die Dunkelfärbung des Kammes hat an Intensität und Umfang zugenommen. Andere Symptome, Dyspnoe, ataktischer Gang traten im Laufe des ganzen Nachmittags nicht auf. Die Dunkelfärbung des Kammes ist aber auch am folgenden Tag noch vorhanden und verschwindet erst gegen abend.

Versuch Nr. 12.

Kraft hat noch eine andere Methode zur Umwandlung des Ergotin ins in Hydroergotin in angegeben, nämlich Kochen mit Methylalkohol. Es wurden daher 0,12 g Ergotin in mit 50 ccm Methylalkohol 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,4 ccm Eisessig gelöst, darauf auf 5 ccm mit

Wasser verdünnt und die gesamte Lösung dem Hahn von Vers. Nr. 11 einige Tage darnach subkutan injiziert. Das Tier hatte sich bis dahin vollständig erholt, sein Kamm erstrahlte im prächtigsten Rot.

11 Uhr 25 Min. Subkutane Injektion an verschiedenen Stellen.

11 Uhr 25 Min. Schnabel weit geöffnet. Es tropft Flüssigkeit heraus. Flügel herabhängend, ataktischer Gang.

12 Uhr. Das Tier steht mit halbgeschlossenen Augen und herabhängenden Flügeln da. Kamm und Bart mißfarben.

12 Uhr 30 Min. Das Tier ist hingefallen und liegt auf einer Seite. Es kann sich nicht mehr aufrichten. Bleibt mehrere Stunden liegen.

4 Uhr 40 Min. Tot. Sektion, dasselbe Ergebnis wie im Versuch Nr. 10.

Vergleiche ich nun meine Versuche mit Hydroergotinin mit solchen, die mit dem Ergotoxin Bangers und Dales an Hähnen angestellt worden sind, so ergeben sich folgende Übereinstimmungen und Verschiedenheiten. Barger und Dale¹⁾ teilten fünf derartige Versuche mit. Dann hat Bennecke²⁾ mit Ergotoxinpräparaten, die er von den englischen Autoren selbst erhalten hatte, vier Versuche an Hähnen angestellt und beschrieben. In Benneckes Versuchen erwiesen sich (Nr. VII) 0,06 g Ergotoxin einem Hahn von 2300 g intravenös appliziert unter ähnlichen Erscheinungen giftig wie ich sie an meinen Tieren gesehen habe. Da sich aber der Hahn nach einigen Stunden wieder erholt hatte, bekam er sechs Stunden nach der ersten Injektion noch einmal 0,06 g Ergotoxin intramuskulär injiziert. Es traten dieselben Erscheinungen wie vorher ein, das Tier krepitierte aber nicht. Zwei andere Hähne (Versuch VI und IX) bekamen noch geringere Dosen Ergotoxin als der erste, zeigten ähnliche Symptome wie dieser und gingen natürlich auch nicht zugrunde. Der vierte Versuch Benneckes (Vers. VIII) betraf einen Hahn von 2200 g, dem 0,1 g oxalsaures Ergotoxin (mit 93,4 Proz. Ergotoxin) intramuskulär injiziert wurde. Es traten dieselben Erscheinungen wie beim ersten Hahn auf und nach etwa neun Stunden der Tod. Die Sektion ergab zahlreiche subpericardiale und pericardiale Blutaustritte ferner solche in der Schleimhaut des Muskelmagens und des Darmes. In den Process. vermiform. fanden sich zum Teil frische blutig suffundierte Ulcera. Von den fünf Versuchen Dales muß folgendes hier kurz angeführt werden. In einem Falle (Nr. 3) erhielt ein Hahn von ungefähr 2000 g 0,009 g Ergotoxinphosphat in zwei Dosen verteilt in die linke

1) Barger and Dale, Bio-Chemical Journal 1907, II. S. 262—268.

2) Bennecke: Der heutige Stand der Mutterkornfrage. Archiv f. Gynäkologie. Bd. 83. Hft. 3.

und rechte Armvene injiziert. Das Tier war in 50 Minuten unter den bekannten Erscheinungen tot. Aus dem kurzen Sektionsbericht läßt sich kein Anhaltspunkt für eine bestimmte Todesursache entnehmen. Der zweite Fall, in dem Dale eine tödliche Ergotoxinwirkung erreichen konnte, betraf ein Hähnchen (Nr. 1, cockerel), dessen Gewicht nicht angegeben ist. Es bekam 0,02 Ergotoxinphosphat in 5 ccm Wasser gelöst in die Brustmuskeln injiziert. Darauf Dyspnoe und die bekannten Veränderungen von Kamm und Bartlappen. Bis zum nächsten Tag vollständige Erholung. Darauf Injektion von 0,01 g Ergotoxin in 2,5 ccm verdünnter Natronlauge gelöst in eine Armvene. Dieselben Erscheinungen wie tags zuvor. Am Nachmittage des folgenden Tages tot. Dieses Tier ist gewiß nicht an der Ergotoxinvergiftung zugrunde gegangen. Vielmehr muß man Bennecke beipflichten, der aus dem Daleschen Sektionsbericht, worin ein 1 cm langes ovales Loch im Duodenum erwähnt wird schließt, daß dieses durch einen Fremdkörper verursacht und das Hähnchen an septischer Peritonitis verendet sei.

Vergleicht man nun die Giftigkeit des Kraftchen Hydroergotinins und des Barger-Daleschen Ergotoxins in den Versuchen an Hähnen, soweit die geringe Anzahl überhaupt bindende Schlüsse gestattet, so findet man, daß das Ergotoxin in Benneckes Versuchen sich ungefähr ebenso giftig erwies als das Hydroergotin in den meinigen. Vom Hydroergotin töteten 0,06 g je zwei Hähne von 2058 und 1850 g. Bei Bennecke erholte sich ein Hahn von 2300 g nach 0,06 g Ergotoxin, ein anderer von 2200 g wurde durch 0,093 g in 9 Stunden getötet. Dagegen zeigte sich das Ergotoxin in Versuchen von Dale außerordentlich viel stärker giftig. In dem einzigen Versuch, in dem der tödliche Ausgang dem Ergotoxin zugeschrieben werden muß, wurde ein Hahn von annähernd 2000 g schon von 0,009 g Ergotoxin getötet. Es hatte sich also hier das Ergotoxin etwa siebenmal giftiger erwiesen als in den Versuchen von Bennecke. Auch in anderen Versuchen von Dale wurden schon nach sehr kleinen Dosen von Ergotoxin schwere Vergiftungsercheinungen beobachtet. So traten bei einem Hahn (Nr. 4) von 1770 g bereits nach 0,002 g deutliche Veränderung von Kamm und Bartlappen sowie Ataxie auf. In diesen Versuchen Dales war das Ergotoxin intravenös appliziert worden. Bennecke machte seine Injektionen intramuskulär und ich die meinigen subkutan. Es ist also sehr wohl möglich, daß die Verschiedenheit in der Applikation den Unterschied in der Wirksamkeit erklärt. Als Bestätigung für diese Auffassung könnte

man auf einen Versuch Dales hinweisen, wo einem Hahn (Nr. 5) mehrere Tage lang, zur Erzielung einer möglichst fortgeschrittenen Veränderung des Hahnekamms, täglich 0,01 g Ergotoxin (als oxalsaures Salz) appliziert wurde und zwar in intramuskulärer Injektion. Hier traten tatsächlich keine anderen Symptome als die Veränderungen des Hahnekamms auf, die zu wahrer Gangrän geführt zu haben scheinen. Es wäre darnach das Ergotoxin bei intravenöser Intoxikation vielleicht zehnmal so stark wirksam als bei intramuskulärer.

Um einen weiteren Vergleich ziehen zu können zwischen der Giftigkeit des Ergotoxins und des Hydroergotinin stellte ich noch Versuche an Katzen an. Diese haben sich nach den Versuchen von Dale außerordentlich empfindlich gegen das Ergotoxin erwiesen. Ein Kater (Nr. 1) von 3450 g erhielt 0,005 g Ergotoxinphosphat in die Schenkelmuskeln injiziert. Schon 7 Minuten nach der Injektion Erbrechen, 9 Minuten nach der Injektion deutliche Ataxie, nach weiteren 2 Minuten Unfähigkeit, sich auf den Beinen zu halten. 18 Minuten nach der Injektion liegt das Tier auf einer Seite, mit dem Kopf auf dem Boden. Weiterhin starker Speichelfluß Austritt dünnen Schleimes aus dem Anus, Verengerung der Pupillen. Nächsten Morgen, ca. 20 Stunden nach der Injektion wurde das Tier tot aufgefunden. In einem anderen Falle erhielt eine große trächtige Katze (Nr. 2), deren Gewicht nicht angegeben ist, 0,003 g Ergotoxin in die Schenkelmuskulatur injiziert. Es trat nur Schläfrigkeit und Lethargie ein, so daß das Tier sich kaum auf den Beinen halten konnte. Dieser Zustand blieb auch den nächsten Tag bestehen. Eine dritte ebenfalls trächtige Katze (Nr. 3) von 3420 g erhielt 0,003 g Ergotoxinphosphat in die Schenkelmuskulatur injiziert. Bereits 5 Minuten nach der Injektion wurden von Dale schwache, unregelmäßige Atmung sowie beginnende Ataxie notiert. 15 Minuten nach der Injektion war die Ataxie deutlich ausgebildet. Weiterhin trat Speichelfluß und Kontraktion der Pupillen auf. Das Tier krepitierte zwar nicht, befand sich aber noch die folgenden Tage hindurch in einem kranken Zustande und wurde schließlich mit Chloroform getötet. In meinen Versuchen an Katzen erwies sich das Hydroergotinin außerordentlich viel weniger giftig als das Ergotoxin in den Versuchen von Dale.

Versuch Nr. 13.

Katze von 3200 g. 0,01 g Hydroergotinin mit etwas Eisessig gelöst und auf 1 ccm mit Wasser aufgefüllt.

10 Uhr 10 Min. Injektion $\frac{1}{2}$ ccm = 0,005 g Hydroergotinin in die Muskulatur des rechten Hinterschenkels.

12 Uhr 30 Min. Da bisher irgend welche deutliche Giftwirkungen nicht beobachtet wurden, noch $\frac{1}{2}$ ccm = 0,005 g Hydroergotinin in die Muskulatur des linken Hinterschenkels injiziert. Auch darauf trat im Verlauf des ganzen Tages eine deutliche Giftwirkung nicht auf.

Versuch Nr. 14.

Katze von 2200 g, 0,05 g Hydroergotinin in etwas Eisessig gelöst, dann mit Wasser auf 3,5 ccm verdünnt.

10 Uhr 15 Min. Injektion von 2 ccm = 0,029 g Substanz in die Muskulatur des rechten Hinterschenkels.

10 Uhr 25 Min. Maximal erweiterte Pupillen, die auf Lichtreiz nicht reagieren. Kauert in einer Ecke des Käfigs. Kann nur sehr schwer zur Fortbewegung gebracht werden.

10 Uhr 30 Min. Speichel tropft aus dem Maule. Aus dem Käfig herausgenommen und auf den Boden des Zimmers gesetzt, wird das Tier durch Anstoßen zum Gehen genötigt. Dabei bewegt es sich langsam und ungeschickt vorwärts. Das ganze Hinterteil wird nachgeschleift, die Hinterbeine kaum bewegt. Dieser Zustand besteht den ganzen Tag, ohne sich zu steigern. Namentlich tritt weder Erbrechen auf noch wird dünnflüssiger Stuhl entleert. Am nächsten Tag ist die Pupillenstarre verschwunden. Das Tier läuft sicher und geschwind dahin, nur wird das rechte Hinterbein, in dessen Muskulatur die Injektion erfolgt war, etwas ungeschickt bewegt.

Versuch Nr. 15.

Kleines, munteres Kätzchen von nur 820 g. Eine Lösung von Hydroergotinin, die in 2 ccm 0,007 g enthält.

11 Uhr 20 Min. Injektion von 1 ccm = 0,0035 g Hydroergotinin in die Muskulatur des rechten Hinterbeines.

11 Uhr 28 Min. Das Tier nimmt Kolikstellung an. Dünner Stuhl. Aber nicht Erbrechen. Zittern, klägliches Wimmern.

12 Uhr 30 Min. Deutlich ataktische Bewegungen. Pupillen maximal erweitert, reagieren nicht auf Lichteinfall.

1 Uhr 30 Min. Im großen und ganzen derselbe Zustand. Das Tier liegt auf dem Boden des Käfigs zusammengekauert. Aber es tritt keine weitere Steigerung der beschriebenen Symptome auf.

4 Uhr. Das Tier ist wieder ziemlich munter.

Versuch Nr. 16.

Wird drei Tage lang nach dem vorigen Versuch angestellt. Dasselbe Kätzchen, das sich inzwischen vollkommen erholt hat. 0,013 g Hydroergotinin mit Eisessig gelöst, dann auf 1 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 20 Min. Injektion in die Muskulatur des linken Hinterschenkels.

10 Uhr 30 Min. Pupillen maximal erweitert. Es haben dünnflüssige Darmentleerungen stattgefunden. Ungeschickte Bewegungen. Schreit kläglich.

11 Uhr 30 Min. Derselbe Zustand. Kann durch Anstoßen kaum zur Fortbewegung veranlaßt werden. Dieser Zustand der Schwäche und das Krankseins steigert sich zwar nicht mehr, erhält sich aber den ganzen Tag und ist auch am folgendem noch nicht vollkommen verschwunden. Erst am dritten Tag nach der Injektion hat sich das Kätzchen erholt und seine ursprüngliche Munterkeit wieder erlangt.

Vergleicht man die Wirkung des Kraftschen Hydroergotinins in meinen Katzenversuchen mit derjenigen des Ergotinin in den Katzenversuchen von Dale, so findet man in qualitativer Hinsicht wohl befriedigende Übereinstimmung. Nur bezüglich der Wirkung auf die Pupillen sind unsere Beobachtungen diametral verschieden. Ich sah maximale Pupillenerweiterung, Dale Verengerung. Die Intensität der Gesamtwirkung in meinem und Dales Versuche bietet aber so außerordentliche Unterschiede, daß von einer Identität des Hydroergotinins und des Ergotoxins, die von Dale behauptet worden ist, keine Rede sein kann. In den Versuchen von Dale wurde eine Katze (Nr. 1) von 3450 g durch 0,005 g Ergotoxinphosphat innerhalb 20 Stunden getötet, in meinen Versuchen ein kleines Kätzchen von 820 g selbst durch 0,013 g Hydroergotin nicht. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Applikation des Giftes in meinen wie in Dales Versuchen dieselbe war, nämlich intramuskuläre Injektion. Berechnet man die tödlichen Dosen auf die Einheit des Körpergewichts, so findet man 1,5 Milligramm Ergotoxinphosphat auf das Kilo Katze, während vom Hydroergotin mehr als 16 Dezigramm auf das Kilo kommen. Das Verhältnis der tödlichen Dosen (für Katzen) von Ergotoxin und Hydroergotin ist also mindestens 1 : 100. Nun will aber Barger durch genaue Analysen des Ergotoxins die chemische Identität mit dem Hydroergotin nachgewiesen haben.

Wie will man diesen merkwürdigen Widerspruch aufklären? Wir haben gesehen, daß das ganz oder fast unwirksame Ergotin durch Wasseraufnahme in das giftige Hydroergotin übergeht. Nun kann durch gewisse Verunreinigung des Hydroergotins mit Ergotin, die durch Elementaranalyse noch nicht erkennbar zu sein braucht, eine geringere Giftigkeit des verwendeten Präparates bedingt werden. Aber niemals könnten auf diese Weise Unterschiede in den Intensitäten der Giftwirkung im Verhältnis von 1 : 100 sich ergeben. Des weiteren wäre es durchaus nicht undenkbar, daß auch innerhalb des lebenden Organismus eine Umwandlung des giftigen Hydroergotins in das ungiftige Ergotin vor sich ginge. Das würde die größere oder geringere Widerstandsfähigkeit ver-

schiedener Tierspezies begreiflich machen. Wie aber ein und dieselbe Spezies (Katze) je nach dem individuellen Vermögen, diese hypothetische Umwandlung auszuführen, solche Unterschiede (1:100) aufweisen könnte, ist sehr schwer einzusehen. So bleiben nur zwei Möglichkeiten zum Verständnis der verschiedenen Giftigkeit des Hydroergotinins und Ergotinins übrig. Entweder gibt es außer derjenigen in Ergotin noch eine andere Umwandlung des Hydroergotinins (Ergotoxins) in eine unwirksame oder wenig wirksame Modifikation, die sich in der elementaren Zusammensetzung und in dem allgemeinen chemischen Verhalten soweit es bisher studiert werden konnte, nicht deutlich von dem Hydroergotin unterscheidet, oder die merkwürdig starken Wirkungen des Ergotoxins (an der Katze) sind einem ihm anhaftenden fremden Stoffe zuzuschreiben. Dieser Stoff muß dann in dem Ergotoxin Dale in hundertmal größerer Menge enthalten gewesen sein als in dem von mir benutzten Hydroergotin Kraft. Diese Vermutung findet eine Stütze in der Angabe Benneckes, daß das ihm von Dale zur Verfügung gestellte Ergotoxinpräparat in seinen wäßrigen Lösungen fluoreszierte und nach Leim roch. Mein Hydroergotin Kraft hatte diese Eigenschaften nicht. erinnert man sich, wie schwierig es mitunter ist, selbst schön kristallisierende Substanzen von geringen Verunreinigungen, die sich nur durch den Einfluß auf den Schmelzpunkt erkennen lassen, vollkommen zu befreien, so wird man die Möglichkeit nicht von der Hand weisen dürfen, daß dieses amorphe Hydroergotin und noch viel mehr das nach Leim riechende Ergotoxin mit einem stark giftigen Stoff verunreinigt gewesen sein könnten. Um aber ja nicht mißverstanden zu werden, erkläre ich ganz ausdrücklich, daß die hier angedeuteten Beziehungen zwischen Hydroergotin und Ergotoxin durchaus auf Vermutungen beruhen, denn die Tierversuche sind zu wenig zahlreich, um ein endgültiges Urteil zu erlauben. Doch haben diese Vermutungen wenigstens eine mit voller Klarheit aus den vorliegenden Experimenten hervorgehende Tatsache als sicheren Stützpunkt, nämlich den erstaunlich großen Unterschied in der Wirksamkeit des Hydroergotinins und des Ergotoxin an Katzen, trotzdem beide für chemisch identisch erklärt worden sind. Ferner sind diese Vermutungen nicht so vager Natur, daß sich nicht ein sicherer Weg zu ihrer experimentellen Prüfung angeben ließe. Man müßte von reinem Ergotin ausgehen, das durch leichte Kristallisierbarkeit ausgezeichnet ist und darum sicherer in vollkommen reinem Zustande gewonnen werden kann als das Hydroergotin. Mit

diesem reinen Ergotinin wäre dann eine Reihe von Tierversuchen vorzüglich an Katzen und an Hähnen anzustellen und zwar in großen Dosen, um zu ermitteln, ob es wirklich, wie es zwar wahrscheinlich aber doch nicht mit aller Schärfe bewiesen ist, ungiftig oder in welcher Art schwach wirksam ist. Dann wäre noch eine der Methoden von Kraft dieses reinste Ergotinin in Hydroergotinin zu verwandeln und dieses an Katzen und Hähnen zu prüfen. Es muß sich dann zeigen, ob man auf diese Weise, was ziemlich unwahrscheinlich ist, ein reines Hydroergotinin erhält, das an Katzen die gleiche intensive Wirkung aufweist wie das Ergotoxin in den Versuchen von Dale. Gleichzeitig würde ermittelt werden, ob einem reinem Hydroergotinin, wenn es auch nicht die heftigen Wirkungen des Ergotoxins besitzt, nicht doch irgendwelche, was sehr wohl möglich ist, und was für geartete Wirkungen zukommen. Schließlich wäre noch besonders darauf zu achten, ob das Hydroergotinin auch im Zustande völliger Reinheit die beschriebenen Veränderungen am Hahnenkamm hervorzubringen imstande ist und ob es gelingt, diese Veränderungen zu echten Gangrän zu steigern; denn man muß sich davor hüten, jede Dunklerfärbung des Hahnenkammes als entschiedenes Zeichen beginnenden Gangräns anzusehen. Wer Hähne beobachtet hat, wird wissen, daß sehr mannigfache Zustände des Unbehagens eine Veränderung in den Farbe des Kammes bewirken können. Es ist dies auch gar nicht zu verwundern. Jede erhebliche Störung in der Atmung (auch Hydroergotinin verursachte starke Dyspnoe) muß eine venöse Färbung des Hahnenkammes hervorrufen. Dasselbe gilt von den Giften, die die Zirkulation schädigen oder den Blutfarbstoff ändern. Es wäre nicht uninteressant, was bisher nicht geschehen ist, die diesbezüglichen Gifte auf ihre Fähigkeit zu prüfen, durch Allgemeinwirkung auf den Organismus, den Hahnenkamm zu verändern. Neuerdings hat Ellinger¹⁾ gezeigt, daß ein Stoff wie Cantharidin, dessen Wirkungen im ganzen so grundverschieden von denjenigen des Mutterkorns sind, typische Gangrän des Hahnenkamms hervorzubringen imstande ist. Wenn also auch unzweifelhaft die Veränderung in der Farbe des Hahnenkamms zur Aufsuchung des gangränerzeugenden Mutterkornbestandteiles von großer Wichtigkeit ist, so ist für den schließlich gefundenen Stoff durchaus der Beweis zu fordern, daß er nicht nur jene Veränderungen, sondern auch wirklich echte Gangrän hervorzurufen vermag.

1) Ellinger, Weitere Studien über Cantharidin etc. Archiv. f. exp. Pathol. und Pharmak. 58 (1908) 424.

Als Hauptergebnis dieses Abschnittes ist das Urteil auszusprechen: die große Verschiedenheit in der Giftigkeit des Hydroergotinins Kraft und des Ergotoxins Dale trotz ausdrücklich angenommener chemischer Identität beider Stoffe bedarf einer dringenden Aufklärung durch weitere Experimente. Bis dahin ist eine Entscheidung über die Beziehung dieser beider Substanzen zueinander sowie ihre Bedeutung für die gangränenerzeugende Wirkung des Mutterkorns zu vertagen.

III.

Ergotinsäure und Secaleamidossulfonsäure.

Bei dem Bestreben, den auf den Uterus wirkenden Bestandteil zu isolieren, bediente man sich anfänglich im folgerichtigen Anschluß an die ärztlichen Erfahrungen wäßriger Auszüge aus dem Mutterkorn. Doch waren bis zur Auffindung meines Clavins alle Versuche aus derartigen Auszügen Stoffe von spezifischer Wirkung auf den Uterus zu gewinnen, vergeblich. Man hatte aber gewisse Substanzgemenge dargestellt, denen die gewünschte Uteruswirkung von den einen zu, von den andern abgesprochen wurde. Derartige Gemenge sind die mit dem Namen Sclerotinsäure und Ergotinsäure bezeichneten Stoffe. Daß diese Präparate keine chemischen Individuen seien, darüber hätte eigentlich nie ein Zweifel bestehen dürfen. Schon die Ergebnisse der Elementaranalyse die Dragendorff und Podwissotzki von ihrer Sklerotinsäure mitteilten, bewiesen dies durch die große Differenz der gefundenen Werte trotz der entgegengesetzten Meinung der Autoren in unzweideutiger Weise. Von der Ergotinsäure sind aber Elementaranalysen überhaupt nie mitgeteilt, für sie also nie der Versuch gemacht worden, durch den Hinweis auf eine mögliche Konstanz der Zusammensetzung ihre chemische Individualität auch nur wahrscheinlich zu machen. F. Kraft¹⁾ hat nun in seiner Arbeit auch die Ergotinsäure zum Gegenstand seiner Studien gemacht. Wie nicht anders zu erwarten, erkannte er in ihr ein Gemenge sehr verschiedener Substanzen. Unter diesen interessierte besonders eine schwefelhaltige Säure von der Zusammensetzung $C_{15} H_{30} SNO_{18} = C_{15} H_{27} O_{15} \begin{smallmatrix} NH_2 \\ SO_3H \end{smallmatrix}$. Kraft gab dieser Substanz den Namen Secaleamidossulfonsäure und hielt sie wegen ihrer sauren Natur für die Hauptgrundlage der Ergotinsäure. Dann aber mußte diese Secaleamidossulfonsäure in erhöhtem Maße

1) Kraft. l. c. S. 353–355.

die von der Sclerotinsäure und Ergotinsäure angegebene, höchst charakteristische Wirkung haben. Diese Wirkung ist zuerst von Dragendorff und Podwissotzki¹⁾ sowie von Zweifel²⁾ beschrieben worden. Dann hat Nikitin³⁾ sie auf das Eingehendste studiert und in zahlreichen mit allen Details protokollierten Experimenten beschrieben. Seine Ergebnisse wurden später von Kobert⁴⁾ kurz bestätigt. Nach Angaben dieser Autoren wirkten Sclerotinsäure und Ergotinsäure lähmend auf das Zentralnervensystem. Ganz besonders charakteristisch verlief diese Vergiftung bei Fröschen. Bei diesen Tieren bildete sich eine halbe Stunde oder länger nach subkutaner Applikation eine vollständige Lähmung aus, so daß die Tiere tagelang wie tot dalagen, sich aber, wenn sie vor Vertrocknen bewahrt wurden, wieder vollkommen erholten.

Da mir nur eine sehr geringe Menge schön kristallisierter Secaleamidossulfonsäure von Herrn F. Kraft zur Verfügung gestellt werden konnte, habe ich nur einen Versuch am Frosch ausgeführt.

Versuch Nr. 17.

Mittelgroße Esculenta. 0,015 g Secaleamidossulfonsäure in 1,5 ccm Wasser gelöst. Ein halber Kubikzentimeter von dieser Lösung dem Frosch in den Rückenlymphsack injiziert. Im Verlaufe des ganzen Tages trat nicht die geringste Wirkung ein. Am folgenden Tage wurde demselben Tiere der Rest der Lösung injiziert. Wiederum wurde nicht die geringste Wirkung beobachtet.

Da nach Koberts Angabe sein Ergotinsäurepräparat schon zu 0,01 g an Fröschen jene charakteristische Lähmung hervorrief, war es doch eine selbstverständliche Annahme, daß der in der Ergotinsäure nur zu einem Bruchteil enthaltene wirksame Bestandteil in einer sehr viel kleineren Dosis eine deutliche Wirkung hervorbringen mußte. Die Secaleamidossulfonsäure erwies sich aber in Dosen von 0,005 und 0,01 g als vollkommen unwirksam. Demnach kann die Secaleamidossulfonsäure als Trägerin der charakteristischen Wirkung der Sclerotinsäure und Ergotin-

1) Dragendorff und Podwissotzki. Sitzungsber. der Dorpater Nat. Gesellschaft 1875. Bd. 4. S. 109 u. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 6. (1877) S. 176.

2) Zweifel, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 4 (1875) 387.

3) W. Nikitin. Über die pharmakologische Wirkung u. therapeutische Verwertung der Sclerotinsäure, des sclerotinsauren Natrons und des Mutterkorns. Pharmakologische Untersuchungen aus dem Institut f. exp. Pharmakologie in Würzburg. Herausg. von M. J. Rossbach. Bd. III. 1879. S. 78—152.

4) Kobert, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18 (1884) S. 322—326.

säure nicht bezeichnet werden. Aber freilich mag darum doch die Ansicht Krafts richtig sein, daß die Secaleamidossulfonsäure sozusagen die saure Grundlage der Ergotinsäure darstelle. Ob aber die Wirkung dieses Stoffgemenges an einen sauren oder an einen anderen Bestandteil gebunden sei, darüber kann man auf Grund der vorliegenden Untersuchungen überhaupt nichts aussagen.
