

Klappenfehler). — Im Gegensatz zu den Fällen von Lungentbk. waren wir bei den Fällen von Herzfehler gelegentlich (10mal) genötigt, die Schwangerschaft *nach* dem 4. Monat abzubrechen. Unter diesen Fällen befindet sich der einzig vorgekommene Exitus letalis (moribund eingelieferte Frau mit rezidivierender Endokarditis). 84mal wurde die Schwangerschaft unterbrochen, 46mal wurde außerdem sterilisiert (meist Sectio parva und Madl.). Die Indikation zur Sterilisation wurde 89mal gestellt, aber 43mal wurde der Eingriff von der Pat. abgelehnt. — Die zumeist im Jahre 1937 angestellten Nachforschungen erfaßten 96 von 122 Patientinnen; davon sind 8 gestorben (2mal Suicid, 1mal unbekannte Ursache, 5mal Vitium). Betrachten wir nur die letzten 5 Fälle, die auf reine Klappenfehler entfallen, so ist das Verhältnis $72 : 5 = 7\%$. — Bei 67 wirklich nachuntersuchten Fällen ergibt sich zur Zeit eine Kompensation 30mal, eine leichte Dekompensation 25mal und eine ausgesprochene 12mal. Ein Vergleich zwischen der Höhe der Dekompensation bei der Gravidität und dem späteren Verlauf ergibt eindeutig, daß die verschlechterten bzw. nachträglich zugrunde gegangenen Fälle sich unter denjenigen befinden, die bei der Gravidität am stärksten dekompensiert gewesen sind, wobei auch hier die Art des Herzfehlers keine ausschlaggebende Rolle spielt. — Daß wir keine absolut zuverlässigen Propheten sind, selbst bei Heranziehung aller Mittel, wie Herr Prof. Mayer soeben ausgeführt hat, ergibt sich daraus, daß von den unterbrochenen Frauen 6 nachfolgend Geburten durchgemacht haben (darunter 1 Frau mit Mitralstenose und 2 mit kombiniertem Mitralvitium) und daß das Leiden sich nur bei einem Teil dieser Fälle dadurch verschlechtert zu haben scheint (kein Exitus!).

10. Herr v. Jaschke: Mein Schlußwort kann um so kürzer sein, als in der Aussprache und in verschiedenen Vorträgen ernstlich abweichende Meinungen nicht zum Ausdruck gekommen sind. Einzig zur Frage der Mitralstenose möchte ich noch ein paar ergänzende Bemerkungen machen:

Ich bestreite selbstverständlich keine einzige gegenteilige Erfahrung, bin aber überzeugt, daß diese wesentlich auf zufälliger Einseitigkeit des dem einzelnen zur Verfügung stehenden Erfahrungsmaterials und da und dort wohl auch auf dem Übersehen leichter Fälle beruht. Gerade bei der Mitralstenose spielt die Schwere der Stenosierung eine entscheidende Rolle. Die schweren Mitralstenosen haben fast immer auch einen geschädigten Muskel — das liegt in der Natur der Entstehung dieses Klappenfehlers — und deshalb werden Autoren, die gerade viele schwere Mitralstenosen gesehen haben, immer wieder von der ersten Prognose derartiger Fälle beeindruckt sein. Was aber hier von der Mitralstenose gesagt wurde, gilt *mutatis mutandis* genau so von den übrigen schweren Klappenfehlern und eine Sonderstellung der Mitralstenose ist daraus nicht abzuleiten.

Im übrigen, m. D. u. H., bitte ich Sie zu berücksichtigen, daß ich mich in meinem Referat vor allem bestrebt habe, die Dinge möglichst übersichtlich und vor allem so einfach wie möglich darzustellen, um Allen, auch denen, die solchen Fragen ferner stehen, verständlich zu sein. Ganz besonders wollte ich für die Praktiker unseres Faches klare Richtlinien für ihr Handeln geben und ich freue mich, feststellen zu können, daß das in weitem Umfang gelungen zu sein scheint.

12. Herr E. Rothlin-Basel: Chemisch-pharmakologische Stellungnahme zum Mutterkornproblem.

Das Mutterkorn teilt mit vielen Drogen die charakteristische Geschichte der Entwicklung seines Problems: nach der volkstümlichen, rein empirischen Anwendung, auf Grund der bei Mutterkornepidemien

beobachteten Wirkung auf den schwangeren Uterus, wird die Droge nur zögernd dem offiziellen Arzneimittelschatz eingereiht. Es erfolgt erst eine primitive pharmazeutische, dann eine neuzeitliche phytochemische Erschließung der Droge, unterstützt und geleitet von der pharmakologischen Analyse der isolierten, biologisch wirksamen Körper. Schließlich ist es die klinische und praktisch-ärztliche Beurteilung, welche als letzter Prüfstein gewissermaßen den Kreis dieser Forschungsetappen schließt. Nur die gemeinsame Arbeit vom Chemiker, Pharmakologen und Kliniker erlaubt es, das Ziel zu erreichen, nämlich die wertvollen Substanzen der Droge in richtiger Qualität und Quantität der Therapie zugänglich zu machen. Dabei erwies sich der Mutterkornpilz, *Claviceps purpurea*, für jede Forschungsrichtung als äußerst dankbares, wenn auch schwieriges Untersuchungsobjekt. Kaum eine andere Heildroge besitzt eine so *frappierende biochemische Vielseitigkeit*, deren Erkenntnis allerdings dem modernen Ausbau der experimentellen und klinischen Forschungsmethoden vorbehalten blieb.

Meine Betrachtung beschränkt sich auf die heutige Situation in der Chemie, Pharmakologie und Therapie der für Mutterkorn *spezifischen*, d. h. nur von ihm synthetisierten *Reinalkaloide*. Auf die sog. *biogenen Amine*, speziell Tyramin und Histamin, brauche ich aus folgenden Gründen nicht weiter einzugehen:

1. Ihr Vorkommen im Mutterkorn in *vorgebildeter Form* ist nicht erwiesen. Das Ausgangsmaterial für ihren Nachweis bzw. ihre Gewinnung war immer der Mutterkornextrakt, der sehr rasch und stark gärt (Autolyse). Dabei entstehen durch decarboxylierende Fermente aus den entsprechenden Aminosäuren (Tyrosin und Histidin) Tyramin und Histamin.

2. Sie sind für Mutterkorn *nicht spezifisch*, weder im Sinne der Herkunft, da sie sich auch in vielen anderen Extrakten pflanzlicher und tierischer Herkunft finden, noch im Sinne der pharmakologisch-therapeutischen Wirkung auf den Uterus. Tyramin wirkt sehr schwach, Histamin nur parenteral rasch und kurz. *Die für die orale Therapie notwendigen Mengen kommen auch im Extrakt nicht vor.* Tyramin und Histamin sind wohl zwei für den tierischen Organismus wichtige biochemische Körper, über deren physiologische Bedeutung wir zur Zeit nicht genügend aufgeklärt sind; doch für das Mutterkorn als Pharmakon spielen sie keine Rolle. Was von Tyramin und Histamin gesagt wurde, gilt auch für *Acetylcholin*, welches in gewissen Extrakten wenigstens biologisch nachweisbar ist.

Für das *Mutterkorn spezifisch* hingegen sind die eigentlichen Alkaloide, und zwar sowohl vom chemischen (Herkunft), als vom pharmakodynamischen Gesichtspunkte (Wirkungsweise). Diese Frage ist seit 1875, der Entdeckung des Ergotinin durch *Tanret*, aktuell. Sie steht heute auf einer gefestigten Grundlage, von der ich Ihnen ein zusammenfassendes Bild entwerfen möchte.

Chemie. Die biochemische Fähigkeit des Mutterkornpilzes zur Alkaloïdsynthese ist, wie eine Reihe neuerer Arbeiten beweisen, vielseitiger (komplexer) als man nach der Entdeckung der zwei bekanntesten Paare isomerer Alkaloïde, *Ergotoxin-Ergotinïn* und *Ergotamin-Ergotaminïn*, anzunehmen geneigt war. Die Tabelle 1 zeigt Ihnen, außer den zwei genannten, drei weitere, aus Mutterkorn gewonnene Paare isomerer Alkaloïde, nämlich *Ergosin-Ergosinïn*, *Ergocristin-Ergocristinïn*¹ und *Ergobasin-Ergobasinïn* bzw. damit identisch Ergometrin-Ergometrinïn. Die Alkaloïde der ersten vier dieser Isomerenpaare sind hochmolekular, in der Größenordnung von C₃₀ bis C₃₅; sie sind somit in ihrer Zusammensetzung, aber auch in ihren Eigenschaften untereinander deutlich verschieden. Als Basen sind sie H₂O-unlöslich, bilden aber H₂O-lösliche Salze, wie das Ergotamintartrat, das Ihnen unter dem Namen Gynergen geläufig ist. Der in Chloroform schwächer linksdrehende Paarling ist stets physiologisch wirksamer als der stärker rechtsdrehende Paarling.

Tabelle 1. Mutterkornalkaloïde und einige chemische und physikalische Eigenschaften.

<i>Alkaloïde</i> Isomere Paarlinge	Brutto- formel	Opt. Drehung in Chloroform (α) _D ²⁰	Schmelzpunkt oder Zer- setzungspunkt	H ₂ O-Löslichkeit
Ergotoxin Ergotinïn ψ Ergotinïn	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅	— 197° + 365° + 435°	190—200° 239°	unlöslich „
Ergotamin Ergotaminïn	C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅	— 155° + 385°	213° 252°	unlöslich „
Ergosin Ergosinïn	C ₃₀ H ₃₇ O ₅ N ₅	— 161° + 420°	220° 228°	unlöslich „
Ergocristin Ergocristinïn	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅	— 186° + 365°	155—157° 214°	unlöslich „
Ergobasin (Ergometrin) Ergobasinïn (Ergometrinïn)	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N ₃	— 44° + 520°	160° 195°	leicht löslich wenig löslich
<i>Molekularverbindungen</i>				
Sensibamin < Ergotamin Ergotaminïn	C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅	+ 125°	180—185°	unlöslich
Ergoclavin < Ergosin Ergosinïn	C ₃₀ H ₃₇ O ₅ N ₅	+ 124°	177—178°	unlöslich

Chemisch und physikalisch-chemisch weit von dieser Gruppe getrennt steht das Isomerenpaar Ergobasin-Ergobasinïn. Diese Alkaloïde haben ein viel kleineres Molekulargewicht (C₁₉), sind, insbesondere das Ergobasin, auch als Basen gut H₂O-löslich. Damit ist die Reihe der isolierten Alkaloïde noch nicht erschöpft. Es wurden nämlich auch *Molekülverbindungen* von isomeren Paarlingen isoliert, so das *Sensibamin*, bestehend aus Ergotamin und Ergotaminïn (*Stoll*) und das *Ergoclavin*,

¹ *Stoll* u. *Burckhardt*: Z. physiol. Chem. **250**, 1 (1937).

Tabelle 2. Konstitution der Mutterkornalkaloide.

$\left. \begin{array}{l} \text{Ergotamin} \\ \text{Ergotaminin} \end{array} \right\} \rightarrow$	Lysergsäure d-Prolin l-Phenylalanin Ammoniak Brenztraubensäure Isobutyrylameisensäure	$\leftarrow \left\{ \begin{array}{l} \text{Ergotoxin} \\ \text{Ergosinin} \end{array} \right.$
$\left. \begin{array}{l} \text{Ergosin} \\ \text{Ergosinin} \end{array} \right\}$	Lysergsäure d-Prolin l-Leucin Ammoniak Brenztraubensäure	
$\left. \begin{array}{l} \text{Ergobasin} \\ \text{(Ergometrin)} \end{array} \right\}$	Lysergsäure d-Amino-propanol	$\begin{array}{l} \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2 \\ \text{C}_3\text{H}_9\text{O}_2\text{N} \\ \hline \text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3 - \text{H}_2\text{O} = \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \end{array}$
$\left. \begin{array}{l} \text{Ergotamin} \\ \text{Ergotaminin} \end{array} \right\}$	Lysergsäure Brenztraubensäure l-Phenylalanin d-Prolin Ammoniak — 4H ₂ O	$\begin{array}{l} \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2 \\ \text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3 \\ \text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N} \\ \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{N} \\ \text{H}_3\text{N} \\ \hline \text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_9\text{N}_5 \\ \text{H}_8\text{O}_4 \\ \hline \text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5 \end{array}$

das aus Ergosin und Ergosinin bestehen soll (*Smith* und *Timmis*)¹. Aber auch nichtisomere d- und l-Paarlinge können zu Doppel-, d. h. Molekülverbindungen zusammentreten, so Ergotamin-Ergosinin, Ergotoxin-Ergosinin und Ergobasin-Ergosinin. Die Realisierung aller Möglichkeiten würde 25 verschiedene Molekülverbindungen ergeben. Es sei aber erwähnt, daß kein Beweis für die Präexistenz der schwach wirksamen rechtsdrehenden Alkaloide, noch für die der Molekülverbindungen in der Droge besteht; es ist möglich, daß die einen wie die anderen nur bei der präparativen Aufarbeitung, also im Reagenzglas, unter dem Einfluß chemischer Reagenzien entstehen.

Noch ein Wort zur *Konstitution* der Mutterkornalkaloide. *Jacobs* und *Craig* zeigten (Tabelle 2), daß alle Mutterkornalkaloide eine gemeinsame Kernsubstanz, nämlich die *Lysergsäure*, enthalten. Diese ist im Ergobasin mit Aminopropanol gekoppelt, während sie beim Ergotamin mit den Aminosäuren Prolin und Phenylalanin, mit Ammoniak und Brenztraubensäure verbunden ist; beim Ergotoxin mit denselben Aminosäuren, aber mit Isobutyrylameisensäure, beim Ergosin (*Smith* und *Timmis*) mit Prolin, Leucin und Brenztraubensäure. Diese weitgehende Kenntnis der Konstitution hat insofern interessante Konsequenzen, als es *Stoll* und *Hofmann* gelungen ist, Ergobasin durch partielle Synthese darzustellen. Dieses synthetische Produkt ist nach meiner pharmakologischen Analyse mit dem natürlichen Ergobasin völlig identisch.

¹ Nach *Stoll* und *Burckhardt* liegt aber im Ergoclovin eine Molekülverbindung von mehreren rechtsdrehenden Alkaloiden mit Ergosinin vor.

Pharmakologie. Bei dieser Lage der chemischen Forschung wird es Sie nicht verwundern, daß die *experimentelle Pharmakologie* erst in den letzten Jahren Klarheit und eine solide Basis für die therapeutischen Konsequenzen schaffen konnte. Voraussetzung war die Isolierung der wirksamen Reinalkaloide einerseits, die Ausarbeitung geeigneter Versuchsbedingungen andererseits. Der viel untersuchte *Mutterkornextrakt* war dafür ungeeignet, weil er neben indifferenten Ballaststoffen 15 bekannte unspezifische anorganische und organische Wirksubstanzen enthält, die die spezifische Alkaloidwirkung verändern bzw. entstellen. Erst die experimentellen Erfahrungen mit den Reinalkaloiden ermöglichten es, Methoden zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der Wirksamkeit zu schaffen (Standardisierung). Zur komplexen Frage der *Brauchbarkeit der Mutterkornextrakte* will ich nur folgende Tatsachen erwähnen:

1. Die starken quantitativen und qualitativen Unterschiede im Alkaloidgehalt bei verschiedenen Drogen. Besonderes Augenmerk ist heute auch dem wechselnden *qualitativen* Alkaloidgehalt deshalb zuzuwenden, weil die pharmakologische Analyse recht erhebliche Unterschiede sowohl der Uteruswirksamkeit als der Toxizität der verschiedenen Alkaloide ergab.

2. Der Einfluß der Gewinnung und Aufbewahrung auf den Alkaloidgehalt der Droge.

3. Die Abnahme des Alkaloidgehaltes mit dem Alter, was besonders für alle Extraktpräparate zutrifft, auch der Histamingehalt nimmt im Extrakt ebenso rasch ab.

4. Die Schwierigkeit der chemischen oder biologischen Titration der Extraktpräparate; zudem sind diese Titrationswerte illusorisch, wenn die Extrakte nicht bald nach der Titration verwendet werden, da der Alkaloidgehalt beim Altern abnimmt.

Wenn ich den Vorzug habe, an der Quelle der Isolierung der Mutterkorn-Reinalkaloide zu sitzen, so hat das seine Verbindlichkeit, nämlich die recht schwierige und langwierige Aufgabe einer exakten Analyse aller Alkaloide. Die *Schwierigkeiten* liegen hauptsächlich in der *Eigenart der Wirkungsweise* dieser Alkaloide, und sie werden noch vermehrt durch sehr große Schwankungen der tierindividuellen Empfindlichkeit gegenüber denselben. Es sind daher viele vergleichende Versuche unter geeigneten Versuchsbedingungen für eine klare Einsicht nötig. Dale hat in einer eingehenden Untersuchung für das *Ergotoxin* als ersten wirksamen Repräsentanten der Mutterkornalkaloide zwei grundverschiedene, aber typische Eigenschaften postuliert: 1. *die fördernde Wirkung auf Organe glatter Muskulatur* wie Gefäße, Uterus, Sphincter pupillae; 2. *die Hemmung der sympathisch-fördernden Nervenendigungen*. Wir wissen heute, daß dieser Angriffspunkt nicht in den Nervenendigungen, sondern

im Erfolgsorgan selbst liegt. Diese Wirkung bezeichne ich im folgenden als *sympathikolytisch*.

Beide Eigenschaften können aber noch differenziert sein. So konnte ich für *Ergotamin* zeigen, daß seine stimulierende Wirkung am *Uterus*, und zwar am Organ *in vivo*, wesentlich ausgesprochener ist als an allen anderen Organen mit glatter Muskulatur, und daß seine *sympathikolytische* Wirkung sich nicht nur auf sympathisch geförderte, sondern

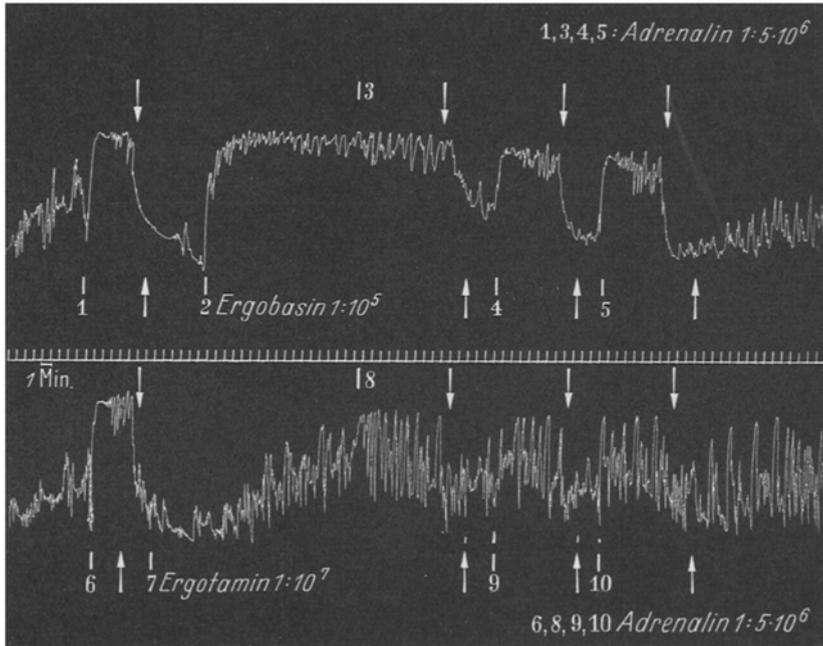


Abb. 1. Vergleich von Ergobasin und Ergotamin auf die Adrenalinhemmung am isolierten Kaninchenuterus.

auch auf sympathisch gehemmte Funktionen erstreckt, wie besonders am Darm. Meine ursprüngliche Ansicht, *Ergotoxin* und *Ergotamin* seien am *Uterus* gleich wirksam, muß ich heute auf Grund eingehenderer Erfahrung selbst desavouieren. Die *Daleschen* Postulate bilden zwar den Ausgangspunkt der pharmakologischen Analyse der Mutterkornalkaloide, jedoch zu einer *feineren, besonders qualitativen Differenzierung* war ein Ausbau und eine Erweiterung der Methodik erforderlich. Einige Abbildungen mögen die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen der bisher bekannten Alkaloide demonstrieren.

Wir haben zwischen *H₂O-unlöslichen* (Ergotamingruppe) und *H₂O-löslichen* (Ergobasingruppe) Alkaloiden unterschieden. Die pharmakologische Differenzierung dieser zwei Gruppen ist relativ leicht (Tabelle 3).

Tabelle 3. Pharmakologische Eigenschaften von Ergotamin und Ergobasin.

	<i>Ergotamin</i> (C ₃₃ H ₄₅ O ₉ N ₇)	<i>Ergobasin</i> (C ₂₁ H ₂₇ O ₇ N ₅)
1. <i>Uterus</i> Abort (Katze) nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg/kg oral oder subcutan Wirkung in vitro: Ratte Meerschweinchen Kaninchen Wirkung in situ: Kaninchen i.v.	positiv Hemmung Kontraktion Kontraktion Steigerung des Tonus und der Peristaltik	positiv Hemmung Kontraktion Kontraktion } leichter auswaschbar Steigerung des Tonus und der Peristaltik
2. <i>Körpertemperatur</i> Maus subcutan Kaninchen i.v. { kleine Dosen große Dosen	Erniedrigung <i>Erniedrigung</i> Erhöhung	Erniedrigung <i>Erhöhung</i> Erhöhung
3. <i>Blutzucker</i> Kaninchen } Hund }	ohne meßbare Eigenwirkung, <i>Hemmung der Adrenalin-Hyperglykämie</i>	leichte <i>Hyperglykämie</i> und <i>Verstärkung</i> <i>der Adrenalin-Hyperglykämie</i>
4. <i>Sympathische Funktionen</i> Kaninchenuterus Meerschweinchen-Samenblase Blutdruck, Gefäße der Nieren und des Darmes (Katze) }	Adrenalin-Hemmung oder <i>Umkehr</i> Adrenalin-Hemmung Adrenalin-Hemmung oder <i>Umkehr</i>	keine <i>Hemmung</i> keine <i>Hemmung</i> keine <i>Hemmung</i>
5. <i>Pupille</i> Katze	<i>Verengung</i>	<i>Erweiterung</i>
6. <i>Toxizität</i> , letale Dosis in mg/kg Weiße Ratte s.c.	100—150 (Gangrän am Schwanz) 2—3 20 2—3 (Gangrän am Kamm)	500 (keine Gangrän am Schwanz, aber an der Injektionsstelle) 7,5 20 30 (keine Gangrän am Kamm, aber an der Injektionsstelle)
Kaninchen i.v. Katze s.c. Hahn i.m.		

Beiden ist die Uteruswirksamkeit gemeinsam, *Ergotamin haftet aber stärker* und wirkt somit länger als Ergobasin. *Ganz verschieden* verhalten sich die beiden Alkaloide gegenüber *sympathischen Funktionen*: Für die Ergotamingruppe ist die sympathikolytische Wirkung charakteristisch, dem Ergobasin fehlt sie, ja es sensibilisiert sogar die Wirkung des Adrenalin. Die Abb. 1 zeigt das verschiedene Verhalten von Ergotamin und Ergobasin gegenüber Adrenalin am Kaninchenuterus. Ergobasin hat ferner bei den meisten Tierarten eine geringere Toxizität als Ergotamin (welches die geringste Toxizität aller H₂O-unlöslichen Alkaloide aufweist), nur bei der Katze ist dieselbe nach subcutaner Injektion gleich.

Wesentlich schwieriger gestaltet sich die *pharmakologische Differenzierung* der einzelnen Vertreter innerhalb der *Ergotamin-Ergotoxin-Alkaloidreihe*. Prinzipiell ist die in Chloroform linksdrehende Form der vier isomeren Alkaloidpaare wesentlich wirksamer als die rechtsdrehende Form. Abb. 2 gibt ein Beispiel für Ergosin und Ergosinin; ersteres erweist sich 3mal stärker adrenalinhemmend als letzteres. Um Unterschiede der sehr ähnlich wirkenden Vertreter der linksdrehenden Form zu erfassen, wurde bisher hauptsächlich dieser scheinbar einfache Versuch der *Adrenalinhemmung am isolierten Kaninchenuterus* (Broom und Clark) verwendet. Diese Methode ist aber bei geringeren Differenzen unscharf und sehr langwierig, sie erfordert sehr große Versuchsreihen und weist eine relativ breite Streuung auf. Sie sagt ferner über die Uteruswirksamkeit, die Sie in erster Linie interessiert, nichts aus, sondern erfaßt nur die *sympathikolytische* Eigenschaft, die mit der Wirkung auf den Uterus *nicht immer parallel* geht. Um die *Uteruswirksamkeit* zu erfassen, hat man Versuche am *isolierten Organ* nach *Kehrer-Magnus* gemacht. Die Versuche geben aber wenig charakteristische Effekte, und vor allem ist eine *quantitative Auswertung nicht möglich*, weil erstens die Empfindlichkeit nicht nur verschiedener Uteri, sondern auch verschiedener Stücke desselben Uterus schwankt, und weil eine mehrfache Wiederholung an ein und demselben Stück in der Regel fehlschlägt. *Das Testobjekt der Wahl* ist nach meinen langjährigen Erfahrungen *der Uterus des Kaninchens in situ*. Der Uterus in situ ist empfindlicher und regelmäßiger in seinen Reaktionen, kleine Dosenunterschiede bewirken eindeutigere und stärkere Ausschläge als am Organ in vitro. Diese Methode erlaubt vor allem den Vergleich verschiedener Alkaloide an demselben Testobjekt. Für die therapeutische Betrachtung ist es ferner wichtig, daß der Kaninchenuterus auch auf andere Pharmaka wie Histamin, Acetylcholin, Adrenalin und Atropin gleichsinnig reagiert, wie der humane Uterus, im Gegensatz zu Uteri anderer Tierarten. Unsere Versuchsanordnung erfaßt neben der Tätigkeit des Uterus die Adrenalinhemmung in situ, den Blutdruck und die Atmung, wir messen außerdem gleichzeitig die Urinmenge. Es bestehen natürlich auch hier Schwierigkeiten, wie Streuung der individuellen Empfindlichkeit, Abhängigkeit

derselben von der hormonalen Stimmung, Sensibilisierung bzw. Desensibilisierung durch vorhergehende Alkaloidverabreichung. Sie alle

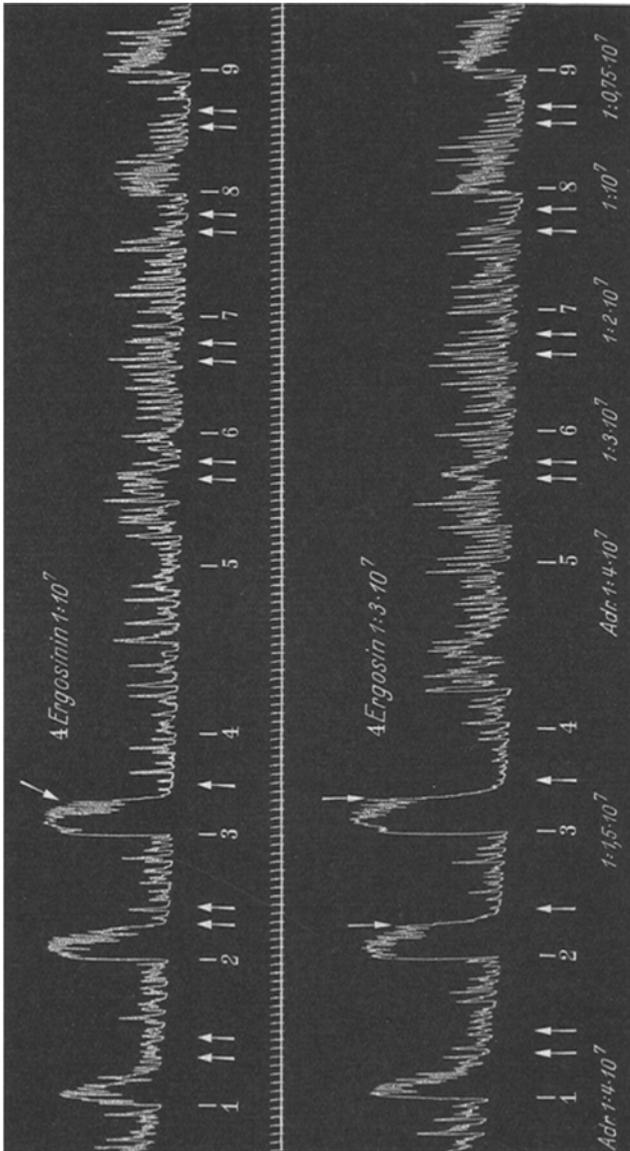


Abb. 2. Vergleich von Ergosin mit Ergosin auf die Adrenalinhemmung am isolierten Kaninchenuterus.

kennen diese wichtigen Ponderabilien aus praktisch-therapeutischer Erfahrung. Mir liegt daran, hier zu betonen, daß diese schwer zu beherrschenden Einflüsse bei den Tierversuchen in mindestens so großem

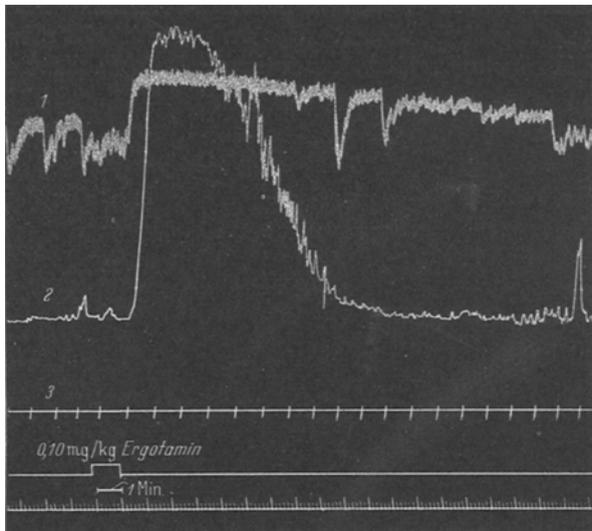


Abb. 3a. Ergotaminwirkung, 0,10 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus in situ (Urethannarkose). 1 Carotis-Blutdruck; 2 Uterus in situ; 3 Atemungsvolumen.

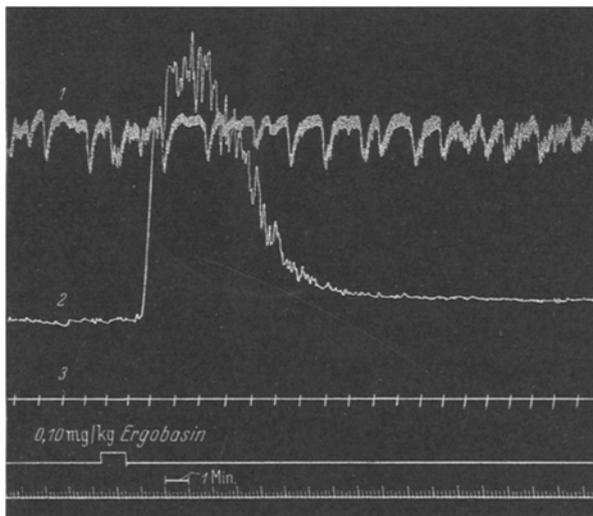


Abb. 3b. Ergobasinwirkung, 0,10 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus in situ. 1 Carotis-Blutdruck; 2 Uterus in situ; 3 Atemungsvolumen.

Ausmaße vorkommen und bei der Beurteilung Berücksichtigung finden müssen. Abb. 3a und b zeigt Ihnen die gleiche Wirkungsweise von Ergobasin und Ergotamin auf den Uterus, während nur letzteres adrenalin-

hemmend wirkt. Die Abb. 4a, b, c geben die Wirkung von Ergobasin, Ergotamin und Ergotoxin wieder. *Ergotamin erweist sich aber stärker als Ergobasin*, und *Ergotoxin mindestens dreimal schwächer*. Letzteres hemmt

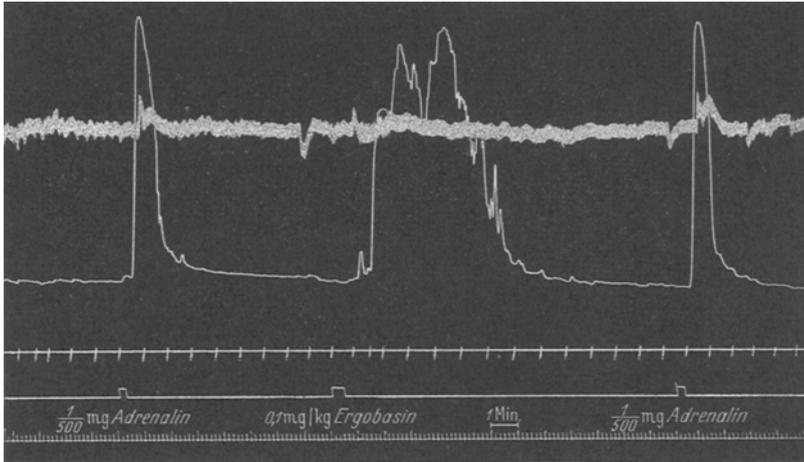


Abb. 4a. Ergobasinwirkung, 0,10 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus in situ.
Keine Adrenalinhemmung durch Ergobasin am Uterus.

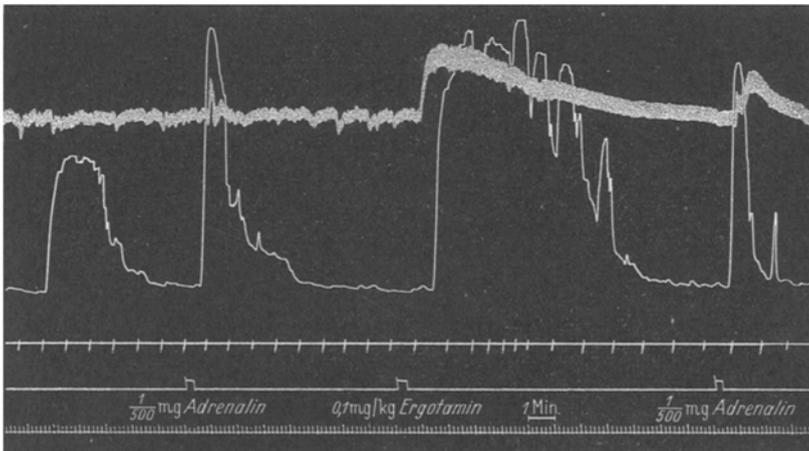


Abb. 4b. Ergotaminwirkung, 0,10 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus in situ.
Deutliche Adrenalinhemmung durch Ergotamin am Uterus.

die Atmung und ist nicht blutdrucksteigernd wie Ergotamin. Der Vergleich von Ergotamin und Ergotoxin ist in der Abb. 5a und b besonders frappant und typisch. *Ergotamin* ist bei 0,2 mg/kg uteruswirksam, leicht blutdrucksteigernd und adrenalinhemmend. *Ergotoxin*

ist bei 0,4 mg/kg ebenfalls adrenalinhemmend, aber nicht uteruswirksam und sehr stark blutdrucksenkend. Ähnlich wie Ergotoxin verhält sich Ergoclavin, es ist sehr schwach uteruswirksam und im Gegensatz zum Ergotamin blutdrucksenkend. *Es ergeben sich also mit dieser Methodik gut faßbare, große quantitative Unterschiede der verschiedenen Alkaloide in ihrer Uteruswirksamkeit und ebenso qualitative Unterschiede am Blutdruck.*

Ebenso deutliche quantitative und qualitative Unterschiede ergeben sich in Hinsicht der *toxischen Wirkungen*, die zentraler Art sind, denn die Narkose hemmt alle diese Erscheinungen. Die toxischen Symptome

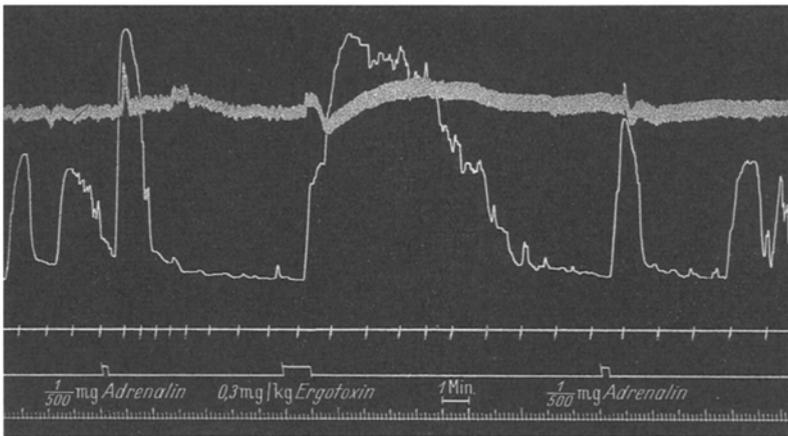


Abb. 4c. Ergotoxinwirkung, 0,30 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus in situ. Starke Adrenalinhemmung durch Ergotoxin (3fache Dosis wie Ergotamin) am Uterus.

sind sehr vielseitig und sowohl animaler als vegetativer Natur: Psychische Erregung, Krämpfe bzw. Lähmung, Atembeschleunigung, Pilomotorischerregung, Pupillenstarre in Mydriasis. Für die exp. Differenzierung ist die *Störung der Temperaturregulierung* das zuverlässigste Kriterium, weil zahlenmäßig faßbar. Die beiden Abb. 6 und 7 zeigen die Verhältnisse im Prinzip. *Ergotamin* macht in kleinen Dosen ausgesprochene *Hypothermie*, was bei keinem der übrigen Alkaloide, auch in äquivalenten Dosen, so ausgesprochen ist. Während Ergotoxin, Ergosin, Ergobasin bei 1,0 mg/kg, i.v. verabreicht, zum Teil stark toxische Erscheinungen auslösen, ist dies für Ergotamin nicht der Fall. In der Abb. 7 ist der Verlauf der Hyperthermie für diese Alkaloide wiedergegeben; mit dieser ganz parallel verläuft die Intensität der toxischen Symptome. Wie Abb. 8 zeigt, kann 1,0 mg/kg Ergotoxin, i.v. verabreicht, unter stärkster Hyperthermie letal sein, während dieselbe Dosis Ergotamin zum Teil deutliche Hypothermie ohne Vergiftungssymptome auslöst.

In der *Tabelle 4* sind die mit den verschiedenen Methoden gewonnenen Resultate übersichtlich zusammengefaßt. Die Wirkungswerte für die

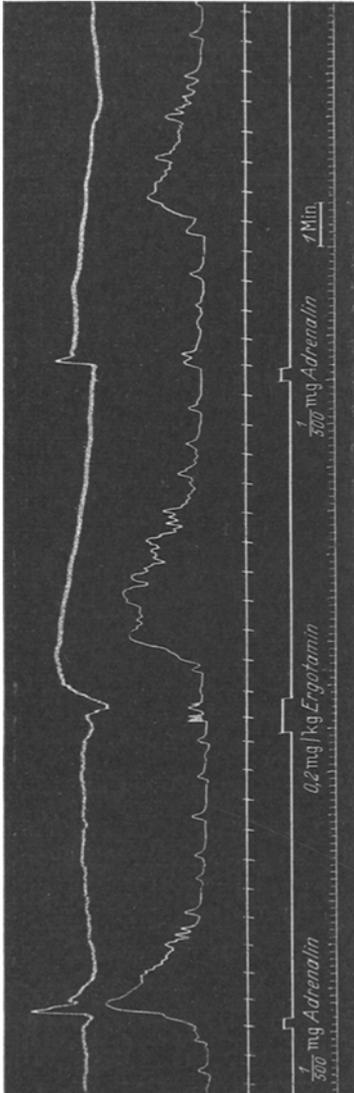


Abb. 5a. Ergotaminwirkung, 0,20 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus *in situ*. Totale Adrenalinhemmung am Uterus, Blutdrucksteigerung.

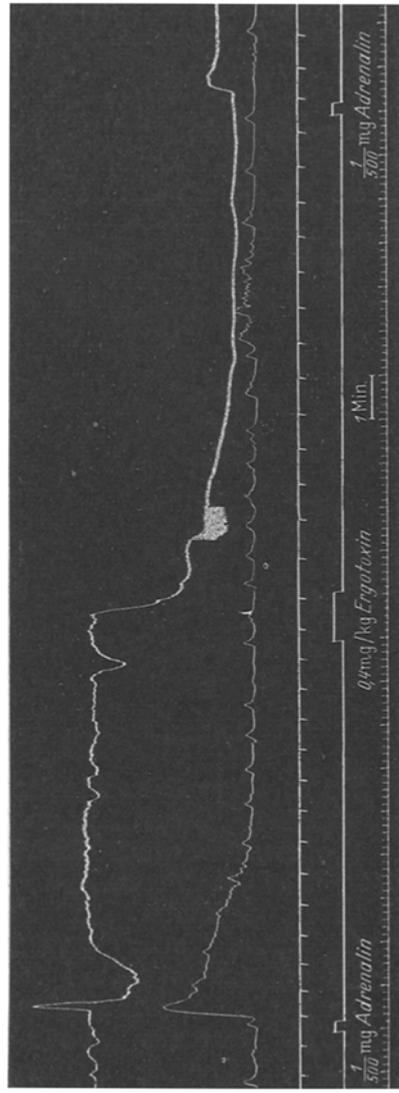


Abb. 5b. Ergotoxinwirkung, 0,40 mg/kg i.v. am Kaninchenuterus. Keine Uteruswirkung bei 2facher Dosis wie 5a. Starke kritische Blutdrucksenkung. Totale Adrenalinhemmung am Uterus.

pharmakologischen Kriterien, Uteruswirksamkeit und sympathikolytische Wirkung sind in relativen Zahlen, die Resultate am Blutdruck und die toxischen bzw. letalen Dosen in absoluten Werten wiedergegeben. Diese Angaben basieren auf einem sehr umfangreichen Versuchsmaterial, dessen Einzelheiten in anderem Zusammenhang mitgeteilt werden.

Aus dieser reichhaltigen Zusammenfassung greife ich nur die prinzipiell wichtigen Ergebnisse heraus, soweit sie die *therapeutisch interessanten*

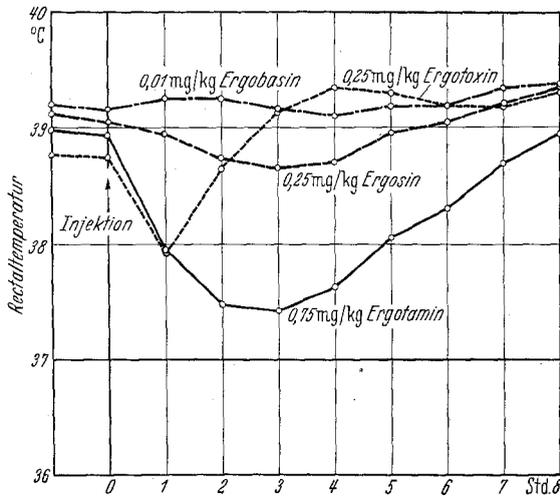


Abb. 6. Verhalten der Temperatur beim Kaninchen nach i.v. Verabreichung schwacher Alkaloiddosen. Mittelwerte von je 4 Tieren.

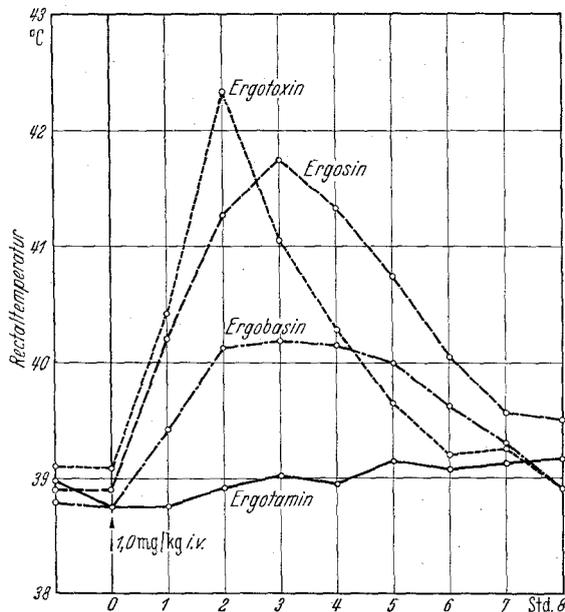


Abb. 7. Verhalten der Temperatur beim Kaninchen nach i.v. Verabreichung von je 1,0 mg/kg Ergotamin, Ergobasin, Ergosin und Ergotaxin. Mittelwerte von je 4 Tieren.

und *technisch gut greifbaren Alkaloide* berühren. Vor allem erstaunt uns die *relativ große Verschiedenheit der Uteruswirksamkeit* der untersuchten

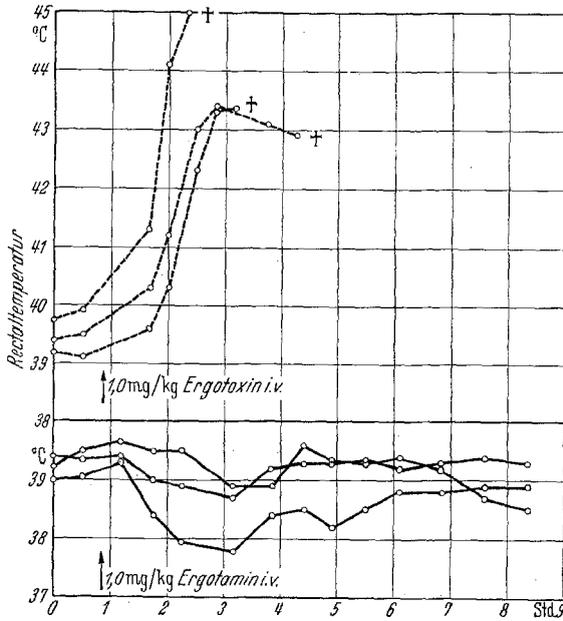


Abb. 8. Verhalten der Temperatur beim Kaninchen nach i.v. Verabreichung von 1,0 mg/kg Ergotamin bzw. Ergotoxin an je 3 Tieren.

Tabelle 4. Resultate der pharmakologischen Differenzierung der Mutterkornalkaloide nach intravenöser Verabreichung am Kaninchen.

Wirksamkeit am Uterus in situ (rel. Werte)	Ergobasin Ergotamin Ergosin	Sensibamin	Ergoclavin Ergocristin Ergotoxin Ergotaminin Ergosinin	Ergotinin	
	1	1/2—3/4	1/3—1/4	1/10	
Adrenalinhemmung in vitro und in vivo (rel. Werte)	Ergosin Ergotamin Ergotoxin Ergocristin	Sensibamin Ergoclavin	Ergotaminin Ergosinin	Ergotinin Ergocristinin	(Ergobasin und Ergobasinin sind nicht sympathikolytisch)
	1	1/2	1/3	1/10 u. <	
<i>Blutdruck</i>					
Dosen v. 0,1—0,3 mg/kg					
Erhöhung	Ergotamin	> Sensibamin	> Ergotaminin	> Ergosin Ergobasin	
Senkung	Ergotoxin	> Ergoclavin Ergocristin	> Ergotinin	> Ergosinin Ergobasinin	
<i>Zentrale tox. Effekte</i>					
Emotion, Fieber, Krämpfe, Ataxie, Lähmung, Hyperpnoe	Ergotoxin	Ergosin Ergoclavin Ergocristin	Sensibamin	Ergosinin Ergotamin	Ergotaminin Ergotinin Ergobasin Ergobasinin
m. 1. Dosis in mg/kg	1—1,5	1,5	2	2,5—3	5—7

Mutterkornalkaloide. So haben wir *Ergobasin*, *Ergotamin* und *Ergosin mit bester Uteruswirkung*; Ergotoxin, Ergoclavín und Ergocristin hingegen sind 3—4mal schwächer und Sensibamin steht dazwischen. Anders verhält es sich mit der *sympathikolytischen* Wirkung. Hier sind Ergotamin, Ergotoxin, Ergosin und Ergocristin einander recht gleichwertig; 3—10mal schwächer sind dagegen die entsprechenden isomeren Rechtskomponenten. Dazwischen stehen die Molekülverbindungen, deren Wirksamkeit gewissermaßen die Summe von $\frac{1}{2}$ stark wirksamer und $\frac{1}{2}$ schwach wirksamer Komponente entspricht. Wir haben schon betont, daß Ergobasin keine sympathikolytische Wirkung hat, sondern eher sympathisch sensibilisierend wirkt.

Die *therapeutische Brauchbarkeit* eines Präparates hängt nun nicht nur von der spezifischen Uteruswirkung, sondern auch von seiner *Verträglichkeit* bzw. seiner *Toxizität* ab. Was die Wirkung am Blutdruck anlangt, so können wir, wie die Tabelle zeigt, eine blutdrucksteigernde und eine blutdrucksenkende Gruppe unterscheiden. Praktisch wichtig ist der *Gegensatz zwischen Ergotamin und Ergotoxin*, während das Verhalten der übrigen Alkaloide mehr theoretisches Interesse besitzt.

Besonders auffallend sind die Unterschiede in toxikologischer Hinsicht. *Ergotamin nimmt hier eine günstige Sonderstellung ein*. Dieses stark sympathikolytische und uteruswirksame Alkaloid ist 2,5—3mal weniger toxisch als das Ergotoxin; Ergosin, Ergocristin und die Doppelverbindung Ergoclavín stehen dem letzteren nahe. Von den therapeutisch wirksamen Alkaloiden wird Ergotamin nur durch das Ergobasin (Ergometrin) übertroffen.

Ziehen wir das Fazit dieser Übersicht, so kommen wir bei Berücksichtigung von *Wirksamkeit und Toxizität* zur Überzeugung, daß von experimentellen Gesichtspunkten aus unter allen heute bekannten Mutterkornalkaloiden *zwei Vertreter eine Vorzugsstellung einnehmen, nämlich das Ergotamin und das Ergobasin bzw. Ergometrin*. Sie kommen von allen Mutterkornalkaloiden den Anforderungen an ein *Medikament am besten nach, d. h. sie sind sehr uteruswirksam und haben die günstigste therapeutische Breite*. Das Ergotamin hat außerdem den Vorzug der sympathikolytischen Wirkung.

Zum Schlusse einige Betrachtungen zur *Therapie* mit Mutterkornalkaloiden. Dazu darf ich wohl nicht nur als Pharmakologe, sondern als Berater für die ersten klinischen Untersuchungen der pharmakologisch vorgeprüften Alkaloide Stellung nehmen. *Ergotamin* hat in seiner 15jährigen Laufbahn nicht nur die Feuerprobe bestanden, sondern durch seine klinische Anwendung wurde zum ersten Male der Beweis erbracht, daß *nur den Alkaloiden* die für das Mutterkorn spezifische, langanhaltende Uteruswirkung zukommt. Das Ergobasin oder Ergometrin hat zufolge seiner H_2O -Löslichkeit und des kleineren Molekulargewichts den Vorzug der rascheren Wirkung, und zwar bei enteraler und bei subcutaner

Verabreichung, das Ergotamin hingegen den Vorzug der andauernderen Wirkung. Die von *Moir* und *Dale* vertretene Ansicht, Ergotamin sei oral verabreicht ohne Wirkung, kann keineswegs aufrecht erhalten werden. Dagegen spricht die prompte abortive Wirkung bei der Katze, die neuen, experimentell belegten klinischen Versuche von *Guggisberg* und *Antoine* und die ausgedehnten allgemeinen praktischen Beobachtungen mit Gynergen in Gynäkologie und Neurologie, worüber Sie eigene Erfahrung und eigenes Urteil besitzen.

Meines Erachtens entspricht folgende Anwendung der zwei wertvollen Reinalkaloide dem heutigen Stande unserer Kenntnisse.

Parenteral: Ergobasin oder Ergotamin gegen post partum-Blutungen prophylaktisch oder kurativ. Ist sehr rasche Hilfe nötig, verdient Ergobasin (Basergin), i.v. verabreicht, den Vorzug, welches hier mit dem Hypophysenhinterlappenhormon konkurriert. Will man wie nach Hypophysenhinterlappenhormon die Dauer der uterostyptischen Wirkung sichern, so geschieht dies durch eine nachfolgende subcutane Ergotamininjektion, oder man verabreicht a priori beide Alkaloide Ergobasin-Ergotamin kombiniert in Form des *Neogynergens*, welches vielleicht überhaupt die *optimale therapeutische Auswertung* des Mutterkorns darstellt. Es erscheint mir aber heute mindestens verfrüht, den mit Ergotamin (Gynergen) vertrauten Praktiker zu einer Änderung seiner therapeutischen Gepflogenheiten zu veranlassen, der klinische Unterbau für die neuen Präparate ist noch zu wenig gefestigt, sowohl in Hinsicht der Dosierung als in Hinsicht der Wirkungsweise.

Enteral, d. h. bei der mehr chronischen Verabreichung im Wochenbett, wird man mit jedem der drei genannten, zuverlässig wirkenden Uterostyptica den gewünschten Erfolg erzielen. Es fragt sich dabei vielleicht mehr, ob man nicht mit dem sympathikolytisch wirkenden Ergotamin der durch die *hormonale Umstimmung* (Corpus luteum) erzeugten *sympathikotonen Reaktionslage* besser Rechnung trägt als mit dem Ergobasin. Daß ein solcher Zustand besteht, beweist die längst bekannte Adrenalinumkehr des hochschwangeren und puerperalen Uterus verschiedener Tierarten (Meerschweinchen, Katze), die künstliche Erzeugung dieser Reaktionslage bei kastrierten Tieren durch Corpus luteum-Hormon sowie die hormonale Umstimmung im Klimakterium im Sinne einer sympathikotonen Prävalenz. Ich halte die Berücksichtigung dieser besonderen Verhältnisse klinisch nicht für unwesentlich. Es wird sich im Laufe größerer Erfahrung mit Ergobasin, dem diese spezifisch neurovegetative Eigenschaft fehlt, zeigen, ob meine Überlegungen richtig sind.

Seit der Einführung des Mutterkorns in den Arzneimittelschatz ist die Frage, ob *Mutterkorn ein Wehenmittel ist*, besonders dann wieder aufgetaucht, wenn eine neue Reinsubstanz zur klinischen Prüfung gelangte. So beim Ergotamin bzw. Gynergen und jetzt beim Ergo-

basin (Ergometrin). Dies, trotzdem man seit *Hosack* (1822) das Mutterkorn nicht nur als *pulvis parturiens*, sondern, besonders was das Kind betrifft, auch als *pulvis ad mortem* erkannt hatte. Soweit ich Einblick in die klinischen Auffassungen im Zusammenhang mit den Untersuchungen mit Ergotamin und Ergobasin gewinnen konnte, besteht keine große Neigung für ihre Verwendung als Wehenmittel. *Moir* selbst äußert sich¹ jetzt darüber nicht nur skeptisch, sondern lehnt entgegen seiner ursprünglichen Auffassung die Anwendung von Ergometrin (Ergobasin) als Wehenmittel ab, und zwar nicht nur wegen den zu befürchtenden Wirkungen auf Mutter und Kind, sondern weil er in ihm kein zuverlässiges Mittel zur Förderung der Geburt sieht; zum gleichen Schluß kommt *Runge*. Persönlich halte ich es nicht für unmöglich, mit Mutterkornalkaloiden eine brauchbare und unschädliche Förderung der Wehentätigkeit erzielen zu können. Für solche Versuche kommt aber prinzipiell *nur die orale Anwendung in Frage*, denn bei parenteraler Verabreichung ist die Wirkung oft zu brüsk und gefährlich. *Amati* hat seinerzeit auf meine Anregung hin kleine Gynergendosen oral gegeben und in 6 Fällen prompte Erfolge erzielt. *Guggisberg* sowie *Bauer-eisen* berichteten kürzlich über eine größere Reihe von Erfolgen mit Basergin (Ergobasin), oral verabreicht, bei primärer und sekundärer Wehenschwäche (bei ausgetragener Frucht), und *Antoine* schließt aus seinen Versuchen mit Ergobasin: „Es kann auch in den ersten zwei Phasen der Geburt angewendet werden.“ Gegenüber der gesicherten Erfahrung über die postpartale Anwendung der Mutterkornalkaloide sind die bisherigen Versuche für eine Abklärung dieser Frage aber noch viel zu klein. Es fragt sich jedoch, ob es sich nicht lohnen würde, die orale Anwendung von Mutterkornalkaloiden, sei es in Form von Gynergen oder von Basergin, zur Einleitung oder Förderung der Geburt bei den entsprechenden Indikationen: primäre und sekundäre Wehenschwäche einer systematischen klinischen Prüfung zu unterziehen.

13. Herr T. Antoine-Wien: Ist das neue Secalealkaloid Ergobasin-Ergometrin ein Wehenmittel?

Es wird viele unter Ihnen geben, die über den Titel dieser Mitteilungen den Kopf geschüttelt haben. Die einen, weil sie sagen, daß wir ja so wie so schon genug Wehenmittel haben und keine neuen brauchen, die anderen, weil sie es für ein gelindes Verbrechen halten, ein Secalepräparat als Wehenmittel zu nennen. Die Zeiten, in denen die Geburtshilfe das Secale als einziges *Pulvis parturiens* hatte, schienen doch endgültig vorüber. Aber nicht nur, daß man im Chinin und den Hinterlappenextrakten gute Wehenmittel fand; das Secale wurde verlassen, weil es

¹ *Moir*: Brit. med. J. 1936, Nr. 3943, 243.