Frank Petersen

Das Mysterium im Roggen

Mutterkorn und LSD – eine kulturhistorische Spurensuche

SACHBUCH

Springer

Das Mysterium im Roggen

Frank Petersen

Das Mysterium im Roggen

Mutterkorn und LSD - eine kulturhistorische Spurensuche

Springer

Frank Petersen
Novartis
Basel, Schweiz

Die in diesem Buch zusammengefassten Beiträge sind ursprünglich erschienen in der Zeitschrift Chemie in unserer Zeit und wurden für diese Publikation erweitert und überarbeitet. Frank Petersen, Der Rote Keulenkopf. Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH Reproduced with permission of Wiley-VCH GmbH

ISBN 978-3-662-69507-4 ISBN 978-3-662-69508-1 (eBook)
https://doi.org/10.1007/978-3-662-69508-1

Dieses Projekt wird gefördert von Novartis AG, der Emilia-Guggenheim-Schnurr-Stiftung der Naturforschenden Gesellschaft in Basel sowie der Syngenta Crop Protection AG.

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über https://portal.dnb.de abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2024, korrigierte Publikation 2025
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jede Person benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des/der jeweiligen Zeicheninhaber*in sind zu beachten.
Der Verlag, die Autor*innen und die Herausgeber*innen gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autor*innen oder die Herausgeber*innen übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Einbandabbildung: © Martin Oeggerli (Micronaut) 2024, supported by FIBL and University Hospital Basel (Pathology)

Planung/Lektorat: Sarah Koch
Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Wenn Sie dieses Produkt entsorgen, geben Sie das Papier bitte zum Recycling.

Geleitwort

Novartis wäre in ihrer heutigen Form undenkbar ohne die Anstrengungen in der Naturstoffforschung und die frühe Beschäftigung mit dem Mutterkornpilz. Diese Aktivitäten, die mehr als ein Jahrhundert zurückreichen, bildeten nicht nur die wissenschaftliche und wirtschaftliche Grundlage für das Pharmageschäft unseres Vorgängerunternehmens Sandoz, sondern waren auch entscheidend für den künftigen Kurs von Novartis, die 1996 gegründet wurde, um die medizinische Forschung voranzutreiben.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts hätte kaum jemand zu behaupten gewagt, die medizinischen Wissenschaften würden eines Tages zur Haupttriebfeder des Unternehmens. Ein Schuppen und einige Chemiker waren alles, worüber Arthur Stoll 1917 verfügte, um die pharmazeutische Forschung am Hauptsitz von Sandoz in Basel in Gang zu setzen. Vier Jahre später brachte er allerdings bereits das erste – selbst entwickelte – Medikament von Sandoz auf den Markt.

Was aus heutiger Sicht als rasante Entwicklung erscheinen mag, war alles andere als einfach. Stolls pharmazeutische Forschungstätigkeit bei Sandoz – seine akademische Laufbahn hatte an der renommierten ETH Zürich begonnen, wo er bei Nobelpreisträger Richard Willstätter Chemie studierte – war zunächst ein Nebenschauplatz. Das Unternehmen konzentrierte sich damals fast ausschließlich auf Chemikalien und Farbstoffe.

Als Gynergen, das erste aus Mutterkorn gewonnene Medikament zur Behandlung von Nachgeburtsblutungen, auf den Markt kam, war der Umsatz enttäuschend. Die Geschäftsleitung diskutierte sogar darüber, ob die pharmazeutischen Bemühungen von Sandoz nicht aufgegeben werden sollten. 1921, im Jahr der Markteinführung, verkaufte das Unternehmen lediglich 425 Präparate und erzielte damit einen Gewinn von weniger als 1000 Schweizer Franken.

Doch Stoll gab nicht auf. Er verbesserte die Dosierung des Medikaments, steigerte seine Wirksamkeit und gewann das Vertrauen der Patientinnen und der Ärzte. Seine Bemühungen verhalfen Gynergen einige Jahre später zu einem Jahresumsatz von mehr als 700.000 Franken, und der Erfolg ermöglichte es Stoll, das Geschäft zu erweitern, weitere Chemiker einzustellen und mit dem Bau moderner Labors zu beginnen.

Einer der von Stoll beschäftigten Chemiker, Albert Hofmann, entdeckte später das Mutterkornalkaloidderivat LSD. Es wurde nicht nur für Hofmann zum Sorgenkind, sondern auch für Sandoz, die das Molekül nie vermarktete und damit kämpfte, dass das Medikament zum Symbol der psychedelischen Gegenkultur der 1960er- und 1970er-Jahre in den USA und in Europa wurde.

Trotz dieser Entwicklung war LSD für die medizinische Wissenschaft von entscheidender Bedeutung: Es entstand ein neuer Forschungszweig, der den Weg zum Verständnis der Neurotransmitter und zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen ebnete und die Wirksamkeit der Naturstoffforschung bestätigte. Bis heute treibt LSD Wissenschaftler und Kliniker dazu an, den immer noch rätselhaften Mechanismus des Moleküls zu verstehen, das nun wieder zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und psychischer Störungen getestet wird.

LSD und Gynergen sind nur einige der Höhepunkte einer jahrhundertelangen Entwicklung, die mit dem Mutterkornpilz verbunden ist und die Dr. Frank Petersen in seinem Buch, das die komplexe Verbindung von Wissenschaft, Kultur und Gesellschaft veranschaulicht, sorgfältig aufgedeckt hat. Indem er den Weg dieses außergewöhnlichen Naturprodukts durch die Jahrhunderte dokumentiert, hat Petersen eine beeindruckende Leistung vollbracht, die zeigt, dass unser Streben, das Geheimnis der Natur zu verstehen, ein generationenübergreifendes Projekt mit offenem Ausgang ist, das ebenso von der Not des Menschen wie von der uns angeborenen Neugier angetrieben ist.

Basel, Schweiz
Juni 2024

Dr. Jörg Reinhardt
Präsident des Verwaltungsrats der
Novartis AG

Geleitwort

In der komplexen Geschichte der Medizin nehmen die Kapitel, die aus unserer Erfahrung mit der natürlichen Welt geschrieben wurden, einen herausragenden Platz ein. Die Erforschung von Pflanzen- und Pilzsubstanzen und ihren medizinischen Eigenschaften ist nicht nur ein akademisches Unterfangen, sondern eine Geschichte voller Entdeckungen, Innovationen und lebensrettender Durchbrüche.

Von der Weidenrinde, aus der Aspirin gewonnen wurde, bis hin zu den Extrakten aus dem Einjährigem Beifuß, die Artemisinin gegen Malaria lieferten, war das Arzneibuch der Natur ein unschätzbarer Verbündeter in unserem Streben nach besserem Erfassen von Krankheiten und ihrer Bekämpfung. Unter den unzähligen botanischen Beiträgen ragt die Geschichte des Mutterkorns – eines Pilzes, der auf Roggen und anderen Gräsern wächst – aufgrund seiner komplexen Beziehung zur Menschheit heraus. Mutterkorn war sowohl eine Geißel, da es tödliche Epidemien auslöste, als auch ein Segen, insofern es Lysergsäurediethylamid (LSD) hervorbrachte, eine Verbindung mit tiefgreifenden Auswirkungen auf Psychiatrie und Neurologie.

Die kollektiven Bemühungen bemerkenswerter Wissenschaftler, die Grenzen, Disziplinen und Zeitalter überschreiten, unterstreichen den kollaborativen Geist wissenschaftlicher Entdeckungen und ihre tiefgreifenden Auswirkungen auf die Medizin. Das vorliegende Buch wirft ein Licht auf die entscheidenden Momente und Wegbereiter, die die Kraft von Pflanzen und Pilzen genutzt haben und sich in der reichen und manchmal rätselhaften Domäne der Phytotherapeutika bewegen.

Meine eigenen Beiträge als britische Neuropharmakologin sind in dieses Buch der Natur eingewoben und bauen auf dem Vermächtnis von Pionieren wie Henry Dale auf, dessen Arbeiten über Neurotransmitter die Grundlage

für die moderne Pharmakologie bildeten, und John Gaddum, der mathematische Prinzipien aufstellte, die für die Rezeptorpharmakologie von entscheidender Bedeutung sind. Ihre Erkenntnisse treiben auch heute noch die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden voran, insbesondere im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen.

Die Übersetzung faszinierender naturwissenschaftlicher Erkenntnisse in marktfähige Arzneimittel ist eine Kunst für sich, die Henry Wellcome, Mitbegründer von Burroughs Wellcome & Co., beherrschte. Sein Streben nach reinen Alkaloiden trieb die Mutterkornforschung voran und setzte einen Standard, der die pharmazeutische Industrie noch heute beeinflusst.

Wenn wir die Seiten dieses Buches umblättern, ehren wir die Vergangenheit und blicken in die Zukunft, inspiriert von den Pionieren, die den Weg der therapeutischen Entdeckung vorgezeichnet haben. Ihr Vermächtnis treibt unser ständiges Streben an, die menschliche Gesundheit durch die Weisheit der Pflanzenheilkunde und mikrobielle Substanzen zu verbessern.

Cambridge, USA
Juni 2024

Dr. Fiona Marshall
Präsidentin der Biomedizinischen
Forschung der Novartis AG

Vorbemerkungen

Es freut mich sehr, dass Sie, liebe Leserinnen und Leser, ihrer Neugierde nachgegeben und diese Biografie oder – vielleicht etwas treffender – „Chemographie" über den Purpurbraunen Mutterkornpilz und seine Inhaltsstoffe aufgeschlagen haben. Um es gleich vorauszuschicken: Sie werden es mit einem absonderlichen Gesellen zu tun bekommen, der als facettenreicher Solitär im reichhaltigen Kuriositätenkabinett der Natur blitzt und blinkt. Wenn wir den Pilz, der auch als Roter Keulenkopf bekannt ist, genauer unter die Lupe nehmen, fällt schon seine Lebensart aus dem Rahmen des Gewöhnlichen.

Viele phytopathogene Pilze dringen über Verwundungen oder Blattöffnungen in ihre Wirtspflanzen ein, führen zu lokalen Infektionen oder breiten sich über den gesamten Organismus aus. Ihre Toxine und Enzyme zerstören das infizierte Pflanzengewebe, an dem sich die Pilze gütlich tun. Gegenüber diesen Killer-Mikroben geht der Mutterkornpilz geradezu „behutsam" vor. Er infiziert Gräser „minimalinvasiv", die er zu seiner Vermehrung unbedingt lebend braucht. Ein kniffliger Drahtseilakt, den er perfekt beherrscht. Während der Ährenreifung bildet sich in den befallenen Blüten statt eines Grassamens das schwarzviolette Mutterkorn, die hornförmige Überdauerungsform des Pilzes. Da er unter den Getreidearten bevorzugt den Roggen befällt, lösten die hochaktiven Wirkstoffe des Mutterkorns vom frühen Mittelalter bis ins 19. Jahrhundert seuchenartig auftretende Massenvergiftungen in Europa aus. Im Verlauf der häufig tödlich endenden Toxikosen konnten die Betroffenen ganze Gliedmaßen verlieren oder litten unter schwersten Psychosen und Krämpfen.

Im 19. Jahrhundert wurde versucht, Inhaltsstoffe des Mutterkorns zu isolieren und pharmakologisch zu untersuchen. Es war ein frustierendes Ringen. Die frühe Chemie und Pharmazie mit ihren begrenzten Kenntnissen über die

Eigenschaften von Naturstoffen sowie die technologischen Möglichkeiten dieser jungen Disziplinen waren noch nicht dazu bereit, das Geheimnis um die Pilzsubstanzen zu lüften. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts, als sich die Forschungslabore der pharmazeutischen Industrie mit dem wissenschaftlichen Problem befassten, gelang es, die Wirkstoffe des Mutterkorns in Reinform zu gewinnen. Aus ihnen wurden innovative Medikamente entwickelt, die noch heute in der Medizin eingesetzt werden. So ist auch die Bewertung des therapeutischen Potenzials des **L**ysergs**s**äure**d**iethylamids, abgekürzt LSD, das aus den Wirksubstanzen des Roten Keulenkopfs synthetisiert wurde, Gegenstand neuerer Untersuchungen in der klinischen Psychiatrie.

Die Spuren des Pilzes in der Geschichte, Biologie, Chemie, Medizin oder Pharmazie lassen sich zu einer Kulturhistorie eines pflanzenpathogenen Mikroorganismus zusammenfügen, die gespickt ist mit Dramatik, Überraschungen, Mysterien, glücklichen Wendungen und wissenschaftlichen Sensationen. Kein anderer Vertreter aus dem Universum der Mikroben kann ihm darin auch nur annähernd das Wasser reichen.

Aber was verstehen wir eigentlich genau unter Naturstoffen? Zunächst einmal sind es Substanzen, die von lebenden Organismen produziert werden und in zwei biologisch definierte Kategorien fallen. Die essenziellen Verbindungen bilden die stoffliche „Grundausstattung" aller Lebewesen, ohne die sie nicht wachsen, sich entwickeln oder vermehren können. Sie werden als *Primärmetabolite* bezeichnet. Bei der anderen Molekülgruppe, zu der auch die *Mutterkornalkaloide* gehören, ist die Sachlage deutlich verzwickter und deswegen auch wesentlich spannender. Diese Inhaltsstoffe sind für ihre Produzenten nicht lebensnotwendig und werden deswegen *Sekundärmetabolite* genannt. Dass es sich dabei um Abfallprodukte ihrer Produzenten handeln könnte, war naheliegend und bestimmte lange Zeit die ebenso voreilige wie wenig schmeichelhafte Sichtweise auf ihre mögliche Bedeutung. Je weiter die Forschung in die Welt dieser ungewöhnlichen Verbindungen vordrang, von denen wir zurzeit ca. 280.000 Moleküle kennen, umso deutlicher wurden ihre Haupteigenschaften erkennbar: Sie besitzen eine hohe chemische Diversität und decken ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten ab.

In seiner berühmt gewordenen *Spielwiesen-Theorie* verstand der Schweizer Mikrobiologe Hans Zähner Sekundärmetabolite als zufällig entstandene Produkte einer biochemischen Evolution. Nach ihr konnten diese Moleküle für ihre Produzenten entweder von Vorteil, Nachteil oder biologisch neutral sein. Diejenigen Verbindungen, die die Überlebenschance der Lebewesen in der Natur verbesserten, verblieben im chemischen Repertoire der Organismen, andere verschwanden. Diese *Fitness Factors* wurden zu ihrer molekularen „Sonderausstattung", die vielleicht vergleichbar ist mit jener von Ian Flemings

„Doppel-Null-Helden", der nur dank Qs Ausrüstung seine Einsätze in der feindlich gesinnten Agentenwelt lebend übersteht. … In der Natur sind Sekundärmetabolite nicht gleichmäßig verteilt, sondern werden vor allem von Pflanzen, Bakterien, Pilzen, Insekten oder bestimmten Algenarten gebildet. Ihre genauen biologischen Aufgaben sind in den meisten Fällen noch immer rätselhaft. Die entzifferten Funktionen dieser Moleküle hingegen zeichnen uns das atemberaubende Bild einer Kommunikationsform zwischen den Organismen und machen uns die Schönheit der „chemischen Sprache" der Natur deutlich, deren Komplexität von der Vielfalt ihrer Lebewesen geprägt ist.

Insekten nutzen Naturprodukte als Lock- oder Abwehrstoffe, markieren den Weg zu einer Futterquelle oder steuern mit Hilfe von Alarmmolekülen das Verhalten ihrer Artgenossen oder das anderer Organismen. Naturstoffe helfen Bienen bei der Navigation oder werden von bestimmten Tausendfüßerarten zur Narkotisierung ihrer Fressfeinde genutzt. Sie zeigen an, welche Blüten bereits bestäubt wurden, wirken als UV-Blocker oder sind raffinierte chemische Requisiten ausgeklügelter Verführungskünste mancher Orchideenarten. Als Toxine schaffen sie Voraussetzungen symbiotischer Lebensgemeinschaften, helfen beim Erjagen von Nahrung oder verhindern schlicht und einfach, selbst aufgefressen zu werden. Antibiotika produzierende Mikroben halten sich mit ihren „chemischen Keulen" andere Mikroorganismen vom Hals. Bestimmte Blattschneiderameisen können wiederum Bakterien auf ihrem Körper kultivieren, deren Wirkstoffe ihre angelegten Pilzgärten vor unerwünschten Infektionen bewahren. So schützt auch der Alkaloidcocktail des Mutterkorns Gräser vor Schadinsekten.

Die Logik, warum sich aus Substanzen, die auf Pflanzen, Bienen oder Pilze wirken, Arzneistoffe gegen Bluthochdruck, psychiatrische Erkrankungen oder gegen eine Hypercholesterinämie entwickeln lassen, erschließt sich erst auf den zweiten Blick. Sie ergibt sich aus der evolutionär bedingten Verwandtschaft aller Lebewesen, die sich im Vorkommen und in der hohen Ähnlichkeit vieler Makromoleküle in verschiedenen Organismengruppen ausdrückt. Sekundäre Naturstoffe „erkennen" im menschlichen Körper also nichts anderes als die Zielmoleküle wieder, deren Aktivität sie schon seit hunderten von Millionen Jahren in der Natur modulieren.

Wie ist es nun eigentlich zu dem vorliegenden Buch gekommen, sprachen ursprünglich doch zwei Hauptargumente dagegen? Zahlreiche Autoren und Autorinnen hatten in den vergangenen Jahrzehnten exzellente wissenschaftliche Zusammenfassungen der chemischen, pharmazeutischen und mikrobiologischen Literatur zum Mutterkornpilz veröffentlicht. Vermutlich war dabei alles Korn schon aus den Ähren gedroschen worden. Ob eine populärwissen-

schaftliche Geschichte über einen Pilz für eine Leserschaft interessant sein könnte, erschien mir zudem fraglich. So war die spontane Idee gleich nach ihrem Entstehen wieder zu den Akten gelegt. Das Wagnis, dieses dicke Brett einmal anders anzubohren, war mir dann doch zu groß.

Dass letzlich alles anders kam, ist Prof. em. Dr. Dieter Seebach, Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, und Dr. Peter Gölitz, Editor Emeritus der „Angewandten Chemie", in Heidelberg zu verdanken. Sie fegten meine Wankelmütigkeit und Vorbehalte gleich vom Tisch. „Was für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler spannend ist, begeistert auch andere. Sie müssen dieses Buch schreiben". Ihre Ermunterung und Ermutigung tat ihre Wirkung, wofür ich ihnen von Herzen danke, denn für mich begann damit gleichzeitig eine „unerwartete Reise" voller faszinierender Begegnungen und Zusammenhänge.

Die Publikation dieser Kulturgeschichte des Mutterkorns wäre ohne finanzielle Hilfe nicht zu realisieren gewesen. Ich möchte mich ganz besonders bei Herrn Dr. Jörg Reinhardt, Präsident des Verwaltungsrates der Novartis AG, für die großzügige Unterstützung des Projektes bedanken. Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Syngenta Crop Protection AG und der Stiftung Emilia-Guggenheim-Schnurr der Naturforschenden Gesellschaft in Basel.

Gemeinsam mit Frau Dr. Doris Fischer-Henningsen, Chefredakteurin der „Chemie in unserer Zeit", entstand der Gedanke, die Mutterkorn-Saga zuerst als Fortsetzungssachbuchroman und danach als Buchedition zu veröffentlichen. Mit einer seriellen Publikationsform, die für wissenschaftliche Arbeiten eher unüblich ist, hatten wir beide jedoch keine Erfahrung. Frau Fischer-Henningsen hat sich dennoch auf dieses Abenteuer eingelassen, und begleitete mich mit Professionalität und bewunderswertem Langmut, wenn ich die schon eingereichten Einzelkapitel wieder einmal umformulierte oder ein Folgekapitel für die nächste Journalausgabe immer noch in Bearbeitung war. Darüber hinaus wurde ihre archäologische Leidenschaft für mich zum Ansporn, die Suche nach einer assyrischen Tontafel aufzunehmen, die im Britischen Museum ein glückliches Ende fand. Für dies alles bin ich Frau Fischer-Henningsen sehr dankbar.

Die unterschiedlichen Themenbereiche des Buchs einem genauen Genre zuzuordnen und der Umstand einer Vorveröffentlichung waren unterschätzte Hindernisse auf dem Weg, einen geeigneten Verlag für eine Buchedition zu finden. Frau Renate Scheddin, Editorial Director Medicine and Life Sciences Books, Frau Dr. Sarah Koch, Senior Publishing Editor, und Frau Dr. Meike Barth, Projektmanagerin, sowie den Projektkoordinatoren Grit Kern und Timo Lange bei Springer Nature danke ich sehr herzlich für ihr sofortiges Interesse an der *Ergot Story* und ihre Bereitschaft, die Buchausgabe zu verwirk-

lichen. Bei Frau Bettina Loycke, Senior Rights Manager Rights & Licenses, Wiley-VCH, Heidelberg, möchte ich mich sehr für ihr Verständnis und freundliches Entgegenkommen bedanken, was die Buchveröffentlichung letztlich ermöglichte.

Ohne die folgenden Personen wären einige Flinten im Korn gelandet, das Sortieren des Informationsdickichts der letzten Jahrhunderte illusorisch und Faktenüberprüfungen anhand von Primärquellen fragmentarisch geblieben.

Mein ganz herzlicher Dank gilt:

Dres. Martin Missbach, Philipp Krastel, Günter Engel und Jean-Jacques Sanglier von der Novartis AG, Basel, Prof. em. Dr. Karl-Heinz Altmann, Department of Chemistry and Applied Biosciences, Institute of Pharmaceutical Sciences, ETH Zürich, und Prof. Dr. Olivier Potterat, Institut für Pharmazeutische Biologie, Universität Basel, für ihre wissenschaftlichen Anmerkungen.

Dr. Ralf Badur, Novartis AG, Basel, für die klärenden Diskussionen zum Streit um die Namenspriorität des Ergometrins/Ergobasins/Ergotocins/Ergostetrins.

Dr. Goran Mijuk für seine redaktionelle Hilfe, um manche Textstellen, die komplexe Inhalte behandelten, verständlicher zu formulieren. Wir hatten beim gemeinsamen Herumknobeln und -hobeln immer großen Spaß.

Jean-Jacques Sanglier und Günter Engel für wichtige Hintergrundinformationen aus dem „Ergotzeitalter" der Sandoz AG.

Maximilian Rein sowie Jean-Jacques Sanglier, Novartis AG, Basel, für die Übersetzung lateinischer und altfranzösicher Textpassagen.

Petra Hoffmann-Petersen und Moritz Petersen für ihr nimmermüdes, wiederholtes Korrekturlesen. Auch wenn ich in den vergangenen jetzt bald vier Jahren ihre Geduld strapaziert habe und gedanklich hin und wieder abwesend war, war ihre Neugierde auf das wachsende Manuskript eine motivierende Begleiterin bis zum Ende der Ergot-Saga.

Prof. Dr. Mark Geller, Hebrew and Jewish Studies, University College London, Dr. Irving Finkel, Curator in the Department of Western Asiatic Antiquities of the British Museum, London, Dr. Troels Pank Arbøll, Institute for Assyriology, Oxford University, und Dr. Matthias Müller, Departement Altertumswissenschaften, Universität Basel, für ihre Einordnung, Beurteilung und Interpretationen assyrischer Quellen. Der Augenblick, als Irving Finkel und Mark Geller bestätigten, dass die Tontafel BAM 510 im Britischen Museum auch diejenige ist, auf die sich Henry Wellcome 1908 bezogen hatte, wird für mich unvergesslich bleiben.

Dr. Ulrike Unschuld, Berlin, und Prof. Dr. Paul U. Unschuld, Institut für Chinesische Lebenswissenschaften, Charité-Universitätsmedizin, Berlin,

Prof. Dr. George Métailié, Membre honoraire du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, für die erneute Spurensuche nach dem Mutterkorn in der traditionellen Medizin Chinas.

Prof. Dr. Philip G. Kreyenbroek, Institut für Iranistik an der Georg-August-Universität Göttingen, und Prof. Dr. Almut Hintze, Zartoshty Brothers Professor of Zoroastrianism at SOAS, University of London, für ihre Fachexpertise in der Bewertung avestischer Textstellen.

Prof. Mark Hengerer, Abteilung für die Geschichte Westeuropas in der Frühen Neuzeit, LMU München, für seine Anregungen und Korrekturen der Passagen, die die politischen Hintergründe des Jansenismus in Frankreich beleuchten.

Dr. Hans Wolfgang Bayer, Leiter des Kulturamts der Stadt Memmingen, und Dr. Adalbert Mischlewski (†) für die Prüfung und Klärung kulturhistorischer Sachverhalte zum Antoniterorden.

Dr. Beat Stoll, Université de Genève, für die Durchsicht der Passagen, die seinen Großvater Prof. Dr. Arthur Stoll betreffen.

Pascal Goblot, Escalenta - Zadig productions - Manuel Cam, Paris, Stephanie Günther, Paris, und Martin Oeggerli (micronaut), Basel, für ihre Zusammenarbeit, aus der das herrliche Foto des Fruchtkörpers des Roten Keulenkopfs auf der Umschlagseite hervorging.

Dr. Ryan Henry Gumpper und Prof. Dr. Bryan Roth, University of North Carolina, für die Neuberechnung der kryo-elektronenmikroskopisch ermittelten 3-D-Struktur des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit LSD als Liganden, die sie eigens für diese Arbeit erstellt haben.

Prof. Dr. Matthias Liechti, Leiter der Psychopharmakologischen Forschungsgruppe des Departements für Biomedizin des Universitätsspitals Basel, für seine Verbesserungen des Autotoxin-Psychiatrie-Abschnitts.

Folgende Personen und Institutionen erteilten die Veröffentlichungsrechte der gezeigten Abbildungen bzw. sorgten für die notwendigen Abklärungen. Ihnen allen möchte ich für ihre freundliche Unterstützung danken.

Douglas R. Atkins, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland

Anne-Catherine Biedermann und Florence Hemici, Louvre, Paris

Daniela Blum, Diözesanmuseum Rottenburg

Elisabeth Bray, British Museum, London

Dr. Pantxika de Paepe, ehem. Direktorin und Chefkuratorin des Museum Unterlinden, Colmar

Emilie Dreyfus, Service Patrimoine Médiathèque Jean-Jacques Rousseau, Chambéry

Benedicta Erny, Universitätsbibliothek Basel
Baptiste Etienne, Bibliothèque patrimoniale d'Avranches (Manche)
Prof. Dr. Danielle Fauque, Société chimique de France, Paris
Alrun Gutow und Olaf Teßmer, Vorderasiatisches Museum, Berlin
Thomas Haggerty, Bridgeman Images, New York
Michael Hoffmann
Sophie Hosotte, EDP Sciences, Paris
Ursula Korber, Staats- und Stadtbibliothek Augsburg
Familie Moir, England
Gabi Protzmann, Stiftung Luthergedenkstätten in Sachsen-Anhalt, Wittenberg
C. Raman Schlemmer, Curator, The Oskar Schlemmer Theatre Archives, Schweiz
Vera Schulz, Universitätsbibliothek Heidelberg
Corinne Sigrist, Museum Unterlinden, Colmar
Prof. Dr. Patricia M. Whitaker-Azmitia, University of Toronto
Janine Wiedel, London
Tania Williams, Wellcome Trust, London
American Cancer Society, Atlanta, Georgia
Marine Biological Laboratory Archives, University of Chicago, Illinois
National Portrait Gallery, London Oxfordshire Blue Plaques Board, Oxford
Winterthur Museum, Greenville, Delaware

Meinen beiden Kollegen Walter Dettwiler, Leiter des Firmenarchivs der Novartis AG, Schweiz, und Roger Bennet möchte ich für ihre unkomplizierte Hilfe und unendliche Geduld bei den zahlreichen Sichtungen der Bild- und Dokumentenbestände aus der Frühzeit unseres Unternehmens ein besonderes „Kränzlein winden". Meine ausgefallenen Wünsche waren für beide archivische Herausforderungen, die ihren Spaß an dem Mutterkorn-Projekt zu keiner Sekunde minderten. Ihre dabei zutage geförderten Abbildungen sind wahre Trouvaillen.

Weil am Rhein, Deutschland Frank Petersen
Juni 2024

Die Originalversion des Buchs wurde revidiert. Ein Erratum ist verfügbar unter
https://doi.org/10.1007/978-3-662-69508-1_11

Inhaltsverzeichnis

1 Eine folgenschwere Ménage-à-trois aus Pilz, Gras und Insekt entwickelt sich 1

2 Der Horror beginnt! 23

3 Die Enträtselung der Brand- und Krampfseuche: ein Fanal für die Antoniter, ein Dilemma für die Mutterkornarznei in der Heilkunde 43

4 Ein Jurist klärt die Natur des Mutterkorns auf, für die Apotheker bleibt es ein harter Brocken 77

5 Erfolgreiche Fehlschläge und zufällige Durchbrüche verändern die Medizin 101

6 Verflixt – die Gleichung geht nicht auf 115

7 Albert Hofmanns Weg zum psychotogenen LSD 135

8 Ein Pas de deux der Moleküle oder die Entdeckung der Chemie der Psyche 151

9 Dringend gesucht: Neue Wege zu einer stabilen Ergotalkaloidproduktion 175

10 Letzte Geheimnisse des Roten Keulenkopfs und seiner Inhaltsstoffe werden ans Licht gebracht 193

Erratum zu: Das Mysterium im Roggen E1

Anmerkungen und weiterführende Literatur 215

Pilze sind faszinierende Alleskönner. Manche gehören zu den gefährlichsten Organismen der Natur. Pilze sind dem Menschen nicht unähnlich.

F.P.

1

Eine folgenschwere Ménage-à-trois aus Pilz, Gras und Insekt entwickelt sich

Pilze sind Schlüsselorganismen, die den Stoff- und Energiekreislauf der Natur in Gang halten. Sie können in symbiotischen oder parasitären Gemeinschaften mit Pflanzen und Insekten leben und sind tragende Säulen der biotechnologischen Industrie. Als Krankheitserreger befallen sie Pflanze, Tier und Mensch, bilden toxische Substanzen, aber auch lebensrettende Arzneistoffe. Ihre Erforschung als mögliche Lieferanten zukünftiger Nahrungsmittel, Industriematerialien oder Textilien unterstreicht nur, dass der Prozess der Dienstbarmachung dieser Lebewesen durch den Menschen noch lange nicht zu Ende ist; vielleicht hat er noch nicht einmal richtig begonnen.

Obwohl Pilze gewebeartig wachsende Zellfäden oder auch gut sichtbare Fruchtkörper bilden können, gehören sie wie Bakterien oder Mikroalgen zur Gesamtheit der Mikroorganismen, die als einzelne Lebewesen nur mithilfe eines Mikroskops zu erkennen sind. Bis heute sind etwa 120.000 Pilzarten wissenschaftlich klassifiziert, und dennoch gehören sie zu den am wenigsten untersuchten Lebewesen. Nach neuesten Schätzungen sind 99 % der Pilzarten noch immer unbekannt, und von lediglich 30 % der beschriebenen Arten wurden Gensequenzen veröffentlicht [1]. Da es mit dem Wissen um die bakterielle Diversität nicht besser aussieht, ist die ausgedehnteste *Terra incognita* unseres Planeten das Universum der Mikroben. Von einem der außergewöhnlichsten Protagonisten dieses Mikrokosmos, dem *Roten Keulenkopf*, soll die folgende Geschichte erzählen.

© Der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2024, korrigierte Publikation 2025

F. Petersen, *Das Mysterium im Roggen*, https://doi.org/10.1007/978-3-662-69508-1_1

Der Rote Keulenkopf spezialisiert sich auf den Befall von Gräsern

Über Jahrhunderte hinweg behielten die Wissenschaften diesen Mikroorganismus, der auch „Purpurbrauner Mutterkornpilz“ genannt wird und den taxonomischen Namen *Claviceps purpurea* (Fr.) Tul. (Abb. 1.1 und Infokasten) trägt, fest im Blick. In der Systematik der Pilze gehört er zur Ordnung der *Krustenkugelpilzartigen*, in der viele seiner Verwandten als Symbionten oder Parasiten mit Arthropoden (Gliederfüßern) und Pflanzen vergesellschaftet sind.

Genomische Untersuchungen legen nahe, dass der evolutionäre Vorläufer des Roten Keulenkopfs ursprünglich ein tierpathogener Mikroorganismus war, der wahrscheinlich Gliederfüßer befallen hat. Im Laufe der Zeit vollzog dieser Vertreter aus der Familie der *Mutterkornpilzverwandten* in einem singulären Ereignis einen Wirtswechsel und sprang vom Reich der Tiere über in das der Pflanzen. Hier wandelte er sich zu einem beeindruckenden pflanzenparasitären Spezialisten mit einem komplexen Lebenszyklus, in dessen Zentrum die ausschließliche Infektion des Fruchtknotens von Gräsern steht [2].

Im Frühjahr keimt der Purpurbraune Mutterkornpilz aus seiner Überdauerungsform, dem Sklerotium – einem dicht gepackten, harten Pilzhyphengeflecht. Dabei bildet er an seinen Myzelstielen Köpfchen aus, die die

Abb. 1.1 Langstielige Fruchtkörper des Roten Keulenkopfs, die aus einem Sklerotium wachsen. © Michael Hoffmann

sexuell gebildeten Ascosporen enthalten (Abb. 1.1). Nach deren Ausreifung werden sie herausgeschleudert und durch den Wind verteilt. Trifft eine Spore auf die Narbe einer unbefruchteten Grasblüte, beginnt die **Primärinfektionsphase** des Pilzes. Innerhalb von 24 h wachsen aus der Ascospore Pilzhyphen hinunter in den Fruchtknoten. In der Regel bildet eine Pflanze Wehrsubstanzen, wenn sie von Schädlingen attackiert wird. Obwohl die Graspflanze den Eindringling durchaus als fremd erkennt und ihre Abwehrmechanismen aktiviert, setzt der Pilz die Verteidigungslinien außer Kraft. Er macht sich sozusagen unsichtbar [3]. Erreichen seine Hyphen den Fruchtknoten, formiert sich eine komplexe Wechselbeziehung zwischen dem parasitären Eindringling und seiner Wirtspflanze. Im Ovar der Blüte bildet sich über eine asexuelle Vermehrung eine neue Pilzsporengeneration, die Konidiosporen, die die Produktion des sirupartigen Honigtaus der Grasblüte anregen. Der aufsteigende Zuckersaft drückt die Sporen aus dem Fruchtknoten und lockt Fliegen und Motten an, an denen die klebrige Konidienmasse haften bleibt. In der jetzt beginnenden **Sekundärinfektionsphase** verschleppen die Fluginsekten die Sporen auf weitere unbefruchtete Grasblüten. Verteilte der Wind in der ersten Infektionswelle die Sporen zufällig, so infizieren die kontaminierten Insekten die Blüten nun zielgerichtet. Es kommt zu einer explosionsartigen Ausbreitung der Infektion. Aus einem befallenen Fruchtknoten bildet sich statt eines Samenkorns jetzt das schwarz-violett aussehende Sklerotium des Parasiten, das *Mutterkorn* (Abb. 1.2 und 1.3). Kühle, feuchte Frühjahre begünstigen beide Infektionsphasen des Roten Keulenkopfs, da unter diesen klimatischen Bedingungen sowohl die Grasblüte als auch die Honigtauproduktion besonders lange anhalten [4].

Taxonomische Namen

Ein taxonomischer Name setzt sich aus dem Namen der Gattung, gefolgt von dem der Art, zusammen, die beide kursiv geschrieben werden. Zur vollständigen „binomischen Nomenklatur" gehören die aufrecht geschriebenen Autorenkürzel. Der Name *Claviceps purpurea* (Fr.) Tul. zeigt an, dass Elias Magnus Fries eine Ersteinordnung des Pilzes vorgenommen hat, die Louis René Tulasne abänderte. Das im Text häufig vorkommende Autorenkürzel L. steht für den schwedischen Naturforscher Carl von Linné.

Abb. 1.2 Sklerotium des Roten Keulenkopfs. © Roman, CC BY 4.0

Seinen volkstümlichen deutschen Namen erhielt das Mutterkorn nach der *Kornmutter*. Sie gehört zu den Korngeistern der mittel- und nordeuropäischen Mythologie, die die Erdkräfte verkörpern, und ist ein Schutzdämon des Getreides und einer guten Ernte [5]. Im Wogen der Kornfelder glaubten die Menschen den Gang der Kornmutter zu erkennen und deuteten das plötzliche Auftauchen des Mutterkorns auf den Getreideähren als Zeichen ihres Erscheinens [6, 7]. In Frankreich wird das Mutterkorn *Ergot* genannt, das auf *Ergot d'un Coq* (deutsch: Hahnensporn) zurückgeht und die Wuchsform des Sklerotiums aufgreift. Beide Namen wurden in den Wortschatz vieler europäischer Sprachen aufgenommen. Wo das Sklerotium des Roten Keulenkopfs auftrat, erhielt es weitere regionale Namen, allein im Deutschen sind 62 nachgewiesen, im Französischen 26, im Holländischen 21, in den skandinavischen Sprachen und im Italienischen jeweils 13 [8]. Die auffallend hohe Anzahl regionaler Benennungen hängt mit dem häufigen Auftreten des Mutterkorns vor allem in Nord-, Mittel- und Osteuropa zusammen. Wie später zu sehen sein wird, hatte dies einen ganz bestimmten Grund.

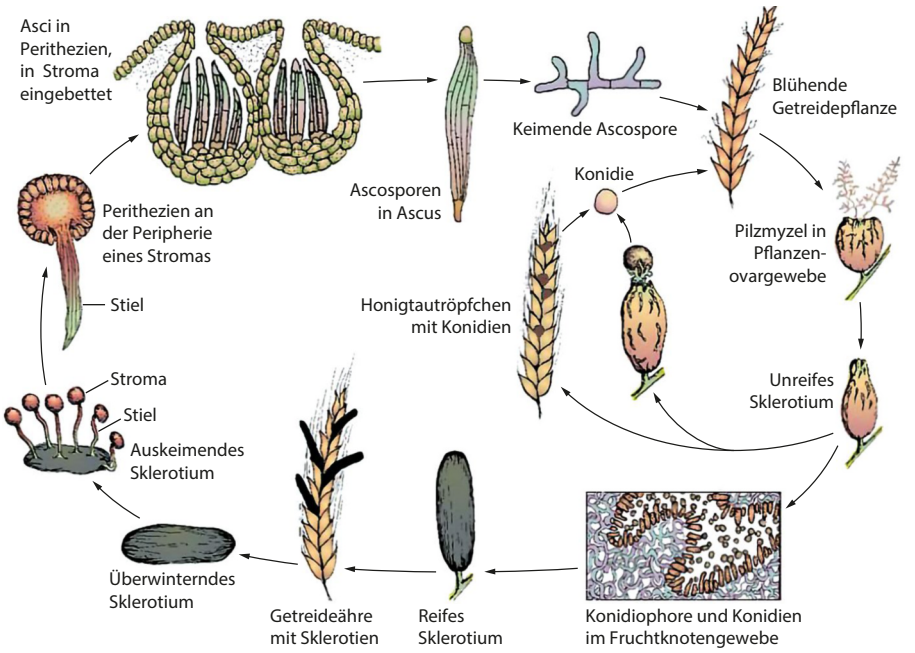

Abb. 1.3 Lebenszyklus des Roten Keulenkopfs [nach 9]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Der recht ungewöhnliche Wirtswechsel des Mutterkornpilzes von Gliederfüßern auf Gräser wäre sicherlich von rein akademischem Interesse für Evolutionsbiologen geblieben, wenn zu den Gräsern nicht auch das Getreide gehören würde. So war es nur eine Frage der Zeit, bis sich die Wege des Pilzes mit denen des Menschen kreuzen mussten.

Der Rote Keulenkopf, ein wahrer Meister der Spezialisierung, parasitiert windbestäubende Grasarten und befällt bei den Kulturgräsern vor allem den Roggen. Grundsätzlich sind aber auch Gerste, Weizen oder Hafer befallgefährdet, aber da sie sich häufig bereits vor der Blütenöffnung selbst bestäubt haben, sind sie von einer Infektion seltener betroffen. Auch wenn der Mutterkornpilz zu den Pflanzenparasiten gezählt wird, ist diese Lebensgemeinschaft nicht vollständig parasitär geprägt. Im Unterschied zu anderen pflanzenpathogenen Pilzen, die alle Teile der Pflanzen befallen können, infiziert dieser Vertreter nur einzelne Ovarien. Mit seinem „mikrochirurgischen Eingriff" schädigt er die Wirtspflanze selbst nicht, denn ein Samenkorn wird lediglich durch ein Mutterkorn ersetzt. Dieser Verlust scheint evolutionär verschmerzbar gewesen zu sein. Die Infektion des Fruchtknotens wird von manchen Pflanzenphysiologen als „Scheinbefruchtung" angesehen, bei der anstelle des

Pollenschlauchs die Hyphen aus den Pilzsporen in das Ovar eindringen. Aber die Pflanze reagiert durchaus auf die Pilzinfektion, nur leistet sie keine wirksame Gegenwehr. Es sieht vielmehr danach aus, als ob sie den Eindringling tolerieren würde, um eine friedliche Koexistenz zu beiderseitigem Nutzen zu erreichen: Auf der einen Seite schützt der Pilz mit seinem hochaktiven Wirkstoffcocktail die Wirtspflanze vor Schädlingen – im Gegenzug helfen angelockte Fluginsekten nach ihrem Blütenbesuch, den Roten Keulenkopf zu verbreiten [3].

Der leidtragende Vierte dieser komplexen *Ménage-à-trois* aus Pilz, Pflanze und Insekt sollte indes der Mensch werden. Er begann sich unwissentlich durch Getreideprodukte, die mit den Sklerotiensubstanzen, den Mutterkornalkaloiden, kontaminiert waren, zu vergiften. Wie die sieben Plagen der Endzeit kamen die stets in Wellen auftretenden Intoxikationen über die Menschen des Mittelalters, die in den kühlen, feuchten Frühjahren die gefürchteten Vorboten der „Seuche“ erkannten.

Mutterkornalkaloide ähneln Signalstoffen des Nervensystems und Hormonen des Menschen

Das charakteristische, tetrazyklische Ergolingerüst der Alkaloide der Ergopeptid-, Lysergsäureamid- und Clavingruppe enthält einen Indolbaustein, der um eine Ethylamingruppe erweitert ist (blau). Diese Verbindungen des Roten Keulenkopfs ähneln dadurch den Signalmolekülen Serotonin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin des menschlichen Körpers (Abb. 1.4).

Die strukturellen Übereinstimmungen führen zu Wechselwirkungen der Mutterkornalkaloide mit den Rezeptoren dieser Neurotransmitter und Hormone und, je nach Aufnahmemenge und -dauer, zu akuten oder chronischen Vergiftungen. Wie später noch berichtet wird, wurden diese hochpotenten Pilzmetabolite in der Medizinalchemie und Pharmakologie intensiv bearbeitet. Durch synthetische und enzymatische Strukturabwandlungen ließen sich ihre *In-vivo*-Wirkprofile und inhibitorischen oder aktivierenden Wirkkomponenten so modulieren, dass aus den Mutterkornalkaloiden zahlreiche Arzneistoffe für die Humantherapie hervorgingen.

Drei Formen der Ergotalkaloidvergiftung: akute Ergot-Toxikose sowie gangränöser und konvulsiver Ergotismus

Die Einnahme hoher Ergotalkaloidmengen führt zu einer akuten Vergiftung, in deren Verlauf Durchfälle, Fehlgeburten, Bewusstlosigkeit, Herz-Kreislauf-Komplikationen, Krämpfe und Erbrechen auftreten. Der Tod tritt dann durch Atemstillstand oder Kreislaufversagen ein.

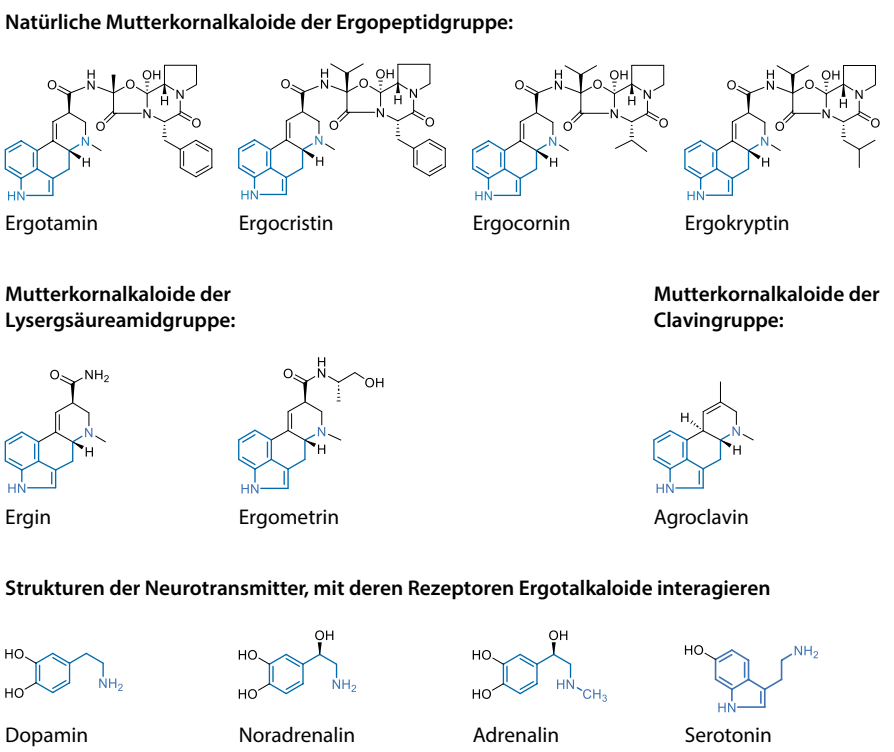

Abb. 1.4 Mutterkornalkaloide und Neurotransmitter im Vergleich. Beispiele natürlich vorkommender Mutterkornalkaloide und ihre strukturelle Ähnlichkeit mit Neurotransmittern und Hormonen des menschlichen Körpers

Die chronische Einnahme geringerer Alkaloidmengen und die damit einhergehende länger anhaltende Störung der Signalübertragungen ruft zwei charakteristische Verlaufsformen der Vergiftung hervor:

Beim *Ergotismus gangraenosus* verengen die Alkaloide des Mutterkorns die Blutgefäße und reduzieren oder unterbinden die Blutversorgung des betroffenen Gewebes. Während der frühen Vergiftungsphase treten Kälte- und Hitzegefühl gemeinsam auf. Die persistierenden Mangeldurchblutungen führen unter größten Schmerzen zu Nekrosen. Dabei verfärben sich Nase, Hände, Finger, Ohren, Zehen, Füße oder ganze Extremitäten schwarz, mumifizieren und können später schmerzlos abfallen. Mussten im Mittelalter Amputationen vorgenommen werden, so waren es in erster Linie die Ergotismuskranken, die operiert wurden [10]. Bei den komplexen Eingriffen konnten abgestorbene Gliedmaßen oftmals unblutig abgetrennt werden. Die charakteristischen brennenden Schmerzen haben dieser Ergotismusform auch den Namen *Ignis sacer, heiliges Feuer, Antoniusfeuer* oder auch *Brandseuche* ge-

geben. Bei schweren beziehungsweise bereits fortgeschrittenen Vergiftungen lag die Sterberate bei etwa 90 % [11, 12].

Die Symptome des *Ergotismus convulsivus* sind anders gelagert. Ein Kribbeln der Haut, das gefürchtete „Ameisenlaufen", ist ein erstes Anzeichen der Intoxikation. Danach setzen schwerste tonische oder auch tonisch-klonische Spasmen der Beugemuskulatur ein. Sind die Streckmuskeln des Nackens und Rückens betroffen, bildet sich eine „brückenartige" Körperhaltung aus. Die Anfälle, die sich über Wochen und Monate erstrecken können, werden von extremer Schweißbildung, Kältegefühl, Erbrechen, Psychosen, Tobsuchts- und Erstickungsanfällen, Bewusstlosigkeit, Sprach- oder Hörverlust begleitet. Wegen des anfänglichen Kribbelns am ganzen Körper hieß diese Verlaufsform der Mutterkornvergiftung *Kriebel-, Kribbelkrankheit* oder auch *Krampfseuche*. Die Sterberate beim konvulsiven Ergotismus war im Vergleich zur gangränösen Verlaufsform deutlich niedriger. An ihm verstarben etwa 6–12 % der Erkrankten [11–13].

Kinder waren von den Ergotalkaloidintoxikationen in unterschiedlicher Weise bedroht. Litten Schwangere an akuten oder chronischen Vergiftungen, konnten ihre Kinder bei ausgelösten Frühgeburten versterben. Nach überstandener Embryonal- und Fetalzeit scheinen sie während der Stillzeit vor einer Aufnahme der Mutterkornsubstanzen geschützt gewesen zu sein. Mit der Nahrungsumstellung auf Roggenprodukte nahm das Sterberisiko deutlich zu [14]. Im Unterschied zu Erwachsenen reichten bei ihnen wesentlich geringere Alkaloidmengen für schwere Vergiftungen aus.

In einem Seuchenjahr wütete der Ergotismus vor allem in den ersten vier Monaten nach der Roggenernte, die bis zu 50 % Mutterkorn enthalten konnte, und klang danach rasch ab. Der Abschwung der Massenvergiftungen liegt an der chemischen Instabilität der Ergotalkaloide, die sich während der Lagerung des Getreides zersetzen [11]. Tragischerweise konnte die Landbevölkerung, die von der Hand in den Mund leben musste, auf die eingeholte Ernte nicht warten. So verwandelte der Rote Keulenkopf die von ihm heimgesuchten Landstriche in einen Vorhof der Hölle. Er vergiftete, zerstörte und bedrohte über 1000 Jahre hinweg das Leben der betroffenen Menschen, ihr Gemeinwesen und ihre finanzielle Existenz.

Die Zusammenhänge der seuchenartig auftretenden Vergiftungen zu entwirren und die Wirkungen der Mutterkornverbindungen auf den menschlichen Körper zu verstehen, gehören zu den großen Leistungen der naturwissenschaftlich-medizinischen Forschung. Am Ende dieser Entwicklung stehen nicht nur die ersten Reinsubstanzen eines Mikroorganismus, die als Medikamente in die Humantherapie eingeführt wurden. Die Ergotverbindungen dienten darüber hinaus als molekulare Sonden, die die Wissenschaft zu