

# Paul Ehrlich

Auf der Suche nach den „Zauberkegeln“ und damit nach der „Therapia magna sterilisans“; Entwicklung von Salvarsan

## Paul Ehrlich (1854–1915)

- » Am 14. März 1854 als Sohn des Likörfabrikanten und Lotterie-Einnehmers Ismar Ehrlich in Strehlen (bei Breslau, Schlesien) geboren
- » 1872 Abitur am humanistischen Maria-Magdalena-Gymnasium in Breslau; Mitschüler des späteren Dermatologen und Bakteriologen Albert Neisser (1855–1916)
- » 1872–1877 Studium der Naturwissenschaften und Medizin an den Universitäten Breslau, Straßburg, Freiburg im Breisgau und Leipzig
- » 1878 Promotion zum Dr. med. in Leipzig
- » 1878–1885 Assistent und später Oberarzt bei dem Internisten und Pathologen Friedrich Theodor von Frerichs (1819–1885) an der Charité in Berlin, danach bis 1887 Mitarbeiter bei dessen Nachfolger Carl Jakob Christian Adolf Gerhardt (1833–1902)
- » 1884 Ernennung zum Titularprofessor
- » 1887 Habilitation im Fach Innere Medizin
- » 1888/89 Weggang von der Charité; Aufenthalt am Gardasee, in Neapel, Alexandria und Kairo wegen einer Lungentuberkulose
- » 1890 Errichtung eines kleinen Privatlaboratoriums in Berlin, Steglitzer Straße, mit Mitteln seines Schwiegervaters
- » 1890 außerplanmäßiger Professor an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin
- » 1890–1895 Zusammenarbeit mit Emil von Behring (► Seite 38)
- » 1891 Berufung durch Robert Koch (► Seite 16) an das neu gegründete Institut für Infektionskrankheiten Berlin als Leiter der Tuberkulosestation
- » 1896 Ernennung zum Direktor des neuen Königlichen Instituts für Serumforschung und -prüfung in Berlin-Steglitz
- » 1899 Verlegung des Instituts nach Frankfurt am Main
- » 1904 Ordentlicher Honorarprofessor in Göttingen



- » 1906 Übernahme der Leitung des Georg-Speyer-Hauses für Chemotherapie in Frankfurt
- » 1908 Nobelpreis für Physiologie oder Medizin zusammen mit Ilja Iljitsch Metschnikow (1845–1916)
- » 1909 Entdeckung von Arsphenamin (Salvarsan)
- » 1910 Beginn der Therapie der Syphilis mit Salvarsan
- » 1912 Einführung von Neosalvarsan
- » 1914 Ernennung zum ordentlichen Professor der Pharmakologie in Frankfurt
- » Außer dem Nobelpreis zahlreiche Ehrendoktorate, u. a. 1904 der Universität Chicago und 1907 der Universität Oxford, viele weitere Auszeichnungen und Ehrungen, z. B. 1887 Tiedemann-Preis, 1903 Preußische Große Goldene Medaille für Wissenschaft, 1911 Liebig-Medaille, 1914 Cameron-Preis, Ehrenmitgliedschaft bei einer Vielzahl wissenschaftlicher Gesellschaften
- » Am 20. August 1915 in Bad Homburg an den Folgen eines Herzinfarkts verstorben

Wenn Paul Ehrlich – zu Recht – in der Literatur als einer der bedeutendsten Forscher bezeichnet wird, so beruht dies darauf, dass er, wie kaum ein anderer vor und nach ihm, auf zahlreichen, ganz unterschiedlichen Forschungsgebieten Außerordentliches geleistet hat.

Von früher Jugend an faszinierten ihn die aus verschiedenen Quellen gewonnenen **Farbstoffe**, neben den in der Natur vorkommenden vor allem die von der chemischen Industrie entwickelten Anilinfarben, sowie die mit diesen möglichen Färbemethoden und deren diagnostische und therapeutische Anwendungen.

Schon seine 1878 in Leipzig fertiggestellte Doktorarbeit befasste sich mit diesem Thema: „Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Teil 1: Die chemische Auffassung der Färbung; Teil 2: Die Anilinfarben in chemischer, technologischer und histologischer Beziehung“.

Aufgrund seines für einen Mediziner ungewöhnlich großen chemischen Wissens gelang Ehrlich die Einteilung der Farbstoffe in definierte Gruppen und ihre gezielte Anwendung entsprechend ihrer chemischen Struktur.

Medizinisch bedeutsam ist, dass er mit den verschiedenen sauren, basischen und neutralen Farbstoffen nicht nur wesentlich zur Differenzierung

und damit zur Diagnostik der weißen Blutkörperchen beitrug, sondern auch eine neue Zellart, die der Immunabwehr dienenden sowie maßgeblich an allergischen Reaktionen beteiligten **Mastzellen**, entdeckte.

Für die späteren Arbeiten von Ehrlich war jedoch noch wichtiger, dass seine Farbstoffuntersuchungen ihn in seiner Auffassung bestärkten, dass es aufgrund der unterschiedlichen Anfärbbarkeit von Körperzellen und Krankheitserregern möglich sein müsse, Farbstoffe zu entwickeln, die – ohne den Körper zu schädigen – selektiv Krankheitserreger im Sinne einer „*Therapia magna sterilisans*“ zu vernichten vermögen. Es waren fortan diese „Zauberkekule“ (Magic Bullets), nach denen er bis zu seinem Tod suchte und auf die später bei der Behandlung von Salvarsan näher eingegangen wird.

Wie aufgrund seiner Publikationen und des damit frühzeitig erreichten wissenschaftlichen Bekanntheitsgrads nicht anders zu erwarten, erhielt der junge, erst 24-jährige Arzt schon kurz nach der Promotion eine Anstellung an der berühmten Charité in Berlin als wissenschaftlicher Mitarbeiter und später als Oberarzt bei dem renommierten Internisten und Pathologen Friedrich Theodor von Frerichs (1819–1885), der vor allem durch seine Veröffentlichungen „Klinik der Lebererkrankungen“ und „Über den Diabetes“ bekannt geworden war. Für Ehrlich erwies es sich als Glücksfall, dass ihm von Frerichs ausreichend Zeit für die Arbeit im Labor einräumte, sodass er seine Untersuchungen zur Differenzierung der weißen Blutkörperchen sowie außerdem zu den verschiedenen Leukämie- und Anämieformen erfolgreich fortsetzen konnte. Ihm gelang u. a. die Erstbeschreibung der aplastischen Anämie. Zudem erkannte Ehrlich während dieser Zeit die Nützlichkeit der Leberpunktion, u. a. für die Untersuchung des Glykogenstoffwechsels.

Für seine späteren wissenschaftlichen Arbeiten war außerdem wesentlich, dass während seiner Tätigkeit bei von Frerichs Robert Koch (► Seite 16) die Erreger der Tuberkulose und der Cholera sowie Friedrich Loeffler (1852–1915), ein Mitarbeiter von Koch, den Erreger der Diphtherie entdeckte.

Weiterhin war für Ehrlich von schicksalhafter Bedeutung, dass von Frerichs – vollkommen unerwartet – im März 1885 Selbstmord beging. Bedrückend für ihn war dann, dass er sich mit dessen Nachfolger Carl Jacob Christian Adolf Gerhardt (1833–1902) nicht verstand, da er sich von diesem trotz der Möglichkeit zur Habilitation in seinen Forschungsaktivitäten mehr gehemmt als gefördert fühlte. Doch nicht genug der negativen Ent-

wicklungen: Zufällige Untersuchungen seines Sputums ergaben, dass er an einer im Labor erworbenen Lungentuberkulose erkrankt war.

Wie sollte es nun weitergehen? Insbesondere auf Drängen seiner Gattin Hedwig, die er 1884 geheiratet hatte, entschloss sich das Ehepaar Ehrlich, in den Süden zu reisen in der Hoffnung, damit die Tuberkulose positiv beeinflussen zu können. Tatsächlich war die Reise, die sie über Neapel und Alexandria nach Kairo und Luxor sowie auf dem Rückweg nach Malta und Sizilien führte, erfolgreich und Ehrlich kehrte gesund nach Berlin zurück. Aber niemand schien sich zunächst für ihn zu interessieren. Erst nach etwa einjähriger Tätigkeit in einem von seinem Schwiegervater finanzierten kleinen Forschungslabor erhielt er 1891 auf Initiative von Robert Koch die Leitung einer Tuberkulosestation an dem neu gegründeten „Institut für Infektionskrankheiten“ in Berlin-Moabit. In diesem Umfeld mit Robert Koch als Direktor sowie den Kollegen Emil von Behring (► Seite 38), Shibasaburō Kitasato (1853–1931) und August von Wassermann (1866–1925), der vor allem durch die nach ihm benannte Reaktion zur Syphilis-Diagnostik bekannt wurde, konnte er sich nunmehr voll entfalten und in der Folgezeit nebeneinander mehrere Vorhaben bearbeiten: Zum einen unterstützte er Koch bei dessen Entwicklung von Tuberkulin zur Therapie der Tuberkulose, musste dann aber, wie dieser, letztendlich die unzureichende Wirksamkeit des Präparats erkennen. Zum anderen wurde er für Emil von Behring ein unentbehrlicher Partner bei der Entwicklung und insbesondere auch der Standardisierung des Diphtherie-Serums (Diphtherie-Antitoxins, ► Seite 41). Stimuliert durch diese Zusammenarbeit, begann er mit der Erforschung des Immunsystems. Die dabei gewonnenen Ergebnisse trugen neben den Diphtherie-Arbeiten wesentlich zur Verleihung des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin 1908 bei. Bedauerlicherweise kam es aus finanziellen Gründen – Ehrlich fühlte sich wohl zu Recht von Emil von Behring übervorteilt – zu einem Streit zwischen den beiden Forschern, der erst spät beigelegt wurde.

Auch aus heutiger Sicht besonders bedeutsam – nicht zuletzt für die Entwicklung der Rezeptortheorie parallel zu John Newport Langley (1852–1925) – erwies sich Ehrlichs Postulat „Corpora non agunt, nisi fixata“ (Substanzen wirken nicht, sofern sie nicht gebunden sind), d. h., dass für die Wirkung einer Substanz die Bindung an eine zweite unerlässlich ist. Bei seiner auf dieser Aussage aufbauenden **Seitenkettentheorie** nahm Ehrlich an, dass körperfremde Stoffe Molekülteile, sogenannte Antigene, besitzen (können), die, wie Schlüssel und Schloss, zu Zellstrukturen passen, die er

Seitenketten nannte. Folgerichtig kommt nach dieser Vorstellung eine Immunreaktion durch die Bindung eines Antigens an eine Seitenkette zustande. Ersetzt man den Begriff Seitenkette durch (zelluläre) Bindungsstelle, ist diese Annahme weiterhin richtig. Als unzutreffend erwies sich dagegen Ehrlichs Vermutung, dass Seitenketten durch langanhaltende Bindung an ein Antigen „unbrauchbar“ und durch neue ersetzt werden, die dann als Antikörper in die Blutbahn gelangen. Heute ist bekannt, dass nach einem Antigenkontakt im Blut zirkulierende (humorale) Antikörper von Plasmazellen gebildet werden, die aus B-Lymphozyten entstehen.

Neben der Seitenkettentheorie wurde für die Kenntnis der Funktion des Immunsystems die Entdeckung des zur unspezifischen Abwehr gehörenden **Komplementsystems** bedeutsam. Die für dieses Abwehrsystem von Ehrlich geprägte Bezeichnung geht auf die Beobachtung zurück, dass die durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion eingeleitete antimikrobielle Wirkung zur vollständigen Eliminierung der Mikroorganismen der „Komplementierung“ durch bestimmte Plasmaproteine bedarf. Die meisten dieser Eiweiße sind, wie erst später bekannt wurde, Enzym-Vorstufen, die zur Entfaltung ihrer Wirkung erst durch proteolytische Spaltung (Abspaltung von Aminosäuren) aktiviert werden müssen. Die für eine normale Organfunktion erforderliche Balance zwischen der Aktivierung und Inaktivierung des Systems wird dann durch Enzyminhibitoren gewährleistet.

1896 begann für Paul Ehrlich mit der Berufung zum Leiter des wiederum neu gegründeten „Königlichen Instituts für Serumprüfung und Serumforschung“ in Berlin-Steglitz ein neuer Lebensabschnitt. Überraschenderweise wurde die wissenschaftliche Einrichtung bereits drei Jahre später unter dem Namen „Königliches Institut für Experimentelle Therapie“ – wieder mit Ehrlich als Direktor – nach Frankfurt am Main verlegt. Diese Wirkungsstätte, an die 1906 noch das Georg-Speyer-Haus für Chemotherapie – gestiftet von Franziska Speyer (1844–1909) – angeschlossen wurde, ermöglichte Ehrlich, seine Forschungen weiterhin uneingeschränkt auf mehreren Gebieten abzuschließen, fortzusetzen oder neu zu beginnen. In Frankfurt war er nun nicht mehr der Einzelkämpfer, sondern der Koordinator – heute würde man Netzwerker sagen –, der es meisterhaft verstand, fähige Mitarbeiter für sein Team zu gewinnen und gleichzeitig mit verschiedenen nationalen und internationalen Arbeitsgruppen zusammenzuarbeiten, sowie mit der pharmazeutischen Industrie, insbesondere mit der Firma Hoechst, produktiv zu kooperieren. In seiner chemischen Abteilung beschäftigte er als Mediziner mehrere erfolgreich mit ihm arbeitende

Chemiker, u. a. Alfred Berthelm (1879–1914; s. u.) oder Paul Karrer (1889–1971), der ab 1912 bei Ehrlich für die chemischen Synthesen verantwortlich war, 1919 auf den Lehrstuhl für Organische Chemie an der ETH Zürich berufen wurde und 1937 den Nobelpreis für Chemie für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Naturstoffchemie erhielt. Karrer war 48 Jahre alt, als er mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, Ehrlich durfte dagegen erst mit 54 Jahren, d. h. 1908, diese hohe Auszeichnung entgegennehmen. Analysiert man sein wissenschaftliches Werk zu diesem Zeitpunkt, wird ersichtlich, dass er neben seinen Hauptforschungsgebieten (Farbreaktionen, Tuberkulose, Diphtherie-Serum, Immunsystem, Hämatologie, Krebsforschung, Mikrobiologie, Standardisierungen, Rezeptortheorie) noch eine Reihe weiterer Gebiete oder Untergebiete der Hauptarbeitsthemen bearbeitete. Als Beispiele seien die Entwicklung von Reagenzien, wie Ehrlichs-Reagenz und Ehrlichs-Diazo-Reagenz zur Arzneistoffanalytik und Visualisierung von Bakterien und Zellen, der Nachweis der Blut-Hirnschranke bei Arbeiten mit Methylenblau sowie die Beschreibung der in der Tumorforschung noch immer bedeutsamen Aszites-Zellen genannt.

Wie „modern“ Ehrlich gedacht hat, wird aus einem von Fritz Sörgel gefundenen Brief deutlich, in dem er von einem „Methylenblau-Komplex als Lastwagen“, d. h. nach heutiger Vorstellung von einem Carrier, schreibt (Fritz Sörgel, Fundstelle Rockefeller Archive, Sleepy Hollow, NY, USA).

Nicht unerwähnt bleiben sollen in diesem Zusammenhang seine Nominierungen zu einem zweiten Nobelpreis, zu dem es aber nicht kam. Beachtung verdient ferner die großzügige Unterstützung durch den preußischen Ministerialdirektor Friedrich Althoff (1839–1908) und den Frankfurter Oberbürgermeister Franz Adickes (1846–1915).

Das letzte große und zugleich besonders erfolgreiche Forschungsvorhaben, an dem Paul Ehrlich – vor allem ab etwa 1905 – bis kurz vor seinem Tod arbeitete, waren **organische Arsen-Verbindungen** zur Therapie der Syphilis, deren damalige Bedeutung ungefähr mit der von AIDS heute vergleichbar ist.

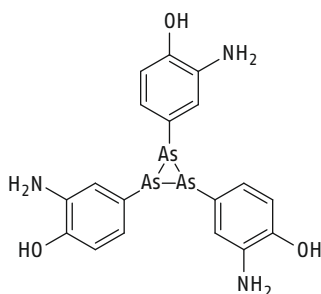
Ausgangspunkt dieser Forschung war die bereits 1863 von dem französischen Chemiker und Mediziner Antoine Béchamp (1816–1908) synthetisierte Arsanilsäure, die aufgrund ihrer im Vergleich mit anorganischem Arsen geringeren Toxizität von ihm den Namen **Atoxyl** (atoxisch = ungiftig) erhielt. Wegen der noch immer erheblichen schädlichen Wirkungen der Substanz (z. B. Gefahr von Erblindung) erwies sich diese Bezeichnung allerdings als nicht zutreffend. Auch waren von Robert Koch mit Atoxyl

durchgeführte Therapieversuche bei Patienten mit der durch verschiedene Trypanosomen-Arten hervorgerufenen Schlafkrankheit nur mäßig erfolgreich. Und nicht zuletzt erwies sich die von Béchamp angegebene Strukturformel von Atoxyl als falsch und wurde erst durch die Ehrlich'sche Arbeitsgruppe korrigiert.

Dennoch war Ehrlich von der, wie er glaubte, im Prinzip richtigen Forschungsstrategie, d. h. von der systematischen Suche nach wenig toxischen und trotzdem bei Syphilis gut wirksamen Arsenverbindungen, überzeugt. In dieser Auffassung wurde er von den Entdeckern des Syphilis-Erregers, der *Spirochaeta pallida* (spätere Bezeichnung *Treponema pallidum*), Fritz Schaudinn (1871–1906) und Erich Hoffmann (1868–1959), bestärkt, die ihn auf die Verwandtschaft von Trypanosomen und Spirochäten aufmerksam machten. Außerdem hatte bereits die Arbeitsgruppe von Paul Uhlenhuth (1870–1957) gezeigt, dass durch Spirochäten ausgelöste Krankheiten mit Arsenverbindungen günstig beeinflusst werden können. Damit war es naheliegend, sinnvoll und erfolgversprechend, neue Arsenverbindungen auf ihre Wirkung sowohl gegen Trypanosomen als auch gegen *Treponema pallidum* zu untersuchen.

Dass das Forschungsvorhaben dann tatsächlich erfolgreich verlief, ist vor allem zwei Mitarbeitern von Ehrlich, dem Chemiker Alfred Bertheim, der die Arsenverbindungen synthetisierte, und dem japanischen Mediziner Sahachirō Hata (1873–1938), der diese pharmakologisch untersuchte, zu verdanken. Doch welch schwieriger Weg! Bedurfte es doch der Synthese und Testung von 606 Verbindungen, bis 1910 nach intensiver Prüfung der Wirkstoff Ehrlich-Hata 606 unter dem Handelsnamen **Salvarsan** (internationaler Freiname Arsphenamin) als erstes bei Syphilis überzeugend wirksames und zugleich als erstes systematisch entwickeltes Chemotherapeutikum (Antiinfektivum) – allerdings auch mit einer falschen chemischen Formel – in die Therapie eingeführt werden konnte. Zweifellos war das Präparat für Ehrlich ein mit vielen hochrangigen Auszeichnungen verbundener Triumph sowie die persönliche Genugtuung, einer Vielzahl von Patienten entscheidend geholfen zu haben, doch zugleich auch der Beginn einer quälenden Auseinandersetzung mit den Salvarsan-Gegnern, der Beginn des „Salvarsan-Kriegs“. Angegriffen wurde das Präparat nicht nur wegen angeblicher Unwirksamkeit, nicht ausreichender Prüfung vor seiner Einführung und schwerer, u. U. tödlicher Nebenwirkungen, die jedoch häufig nicht auf das Präparat selbst, sondern auf dessen fehlerhafte Anwendung zurückzuführen waren, sondern auch wegen des Preises, der als un-

angemessen hoch scharf kritisiert wurde. Protagonisten der Salvarsan-Gegner waren u. a. der Dermatologe und Polizeiarzt Richard Dreuw sowie die Publizisten Karl Waßmann und Heinrich Müller, die in den Zeitschriften „Deutscher Freigeist“ bzw. „Der Türmer“ mit antisemitischen Parolen gegen Ehrlich hetzten.



Arsphenamin (trimere Form)

Wie negativ sich diese Anfeindungen auf Ehrlichs Gesundheit auswirkten, ist schwierig zu beurteilen, doch hat er trotz mehrerer gewonnener Prozesse unstrittig stark darunter gelitten. Seine letzten Tage verbrachte er zusammen mit seiner Gattin, seiner Tochter Marianne Landau sowie deren Kindern in Bad Homburg. Am 17. August 1915 erlitt Ehrlich, der ein starker Raucher war, in der Nacht einen schweren Herzinfarkt, an dessen Folgen er drei Tage später verstarb.

Am 23. August erfolgte die Beisetzung in Anwesenheit einer großen Trauergemeinde – darunter auch Emil von Behring – auf dem israelitischen Friedhof in Frankfurt. In dem später publizierten Nachruf von Behrings heißt es: „Mit dir, Paul Ehrlich, ist einer aus der Heroenzeit der experimentell-therapeutischen Forschung dahingegangen, und außerdem ein König im Reiche der von dir selbst begründeten Wissenschaft und ein Lehrer für ungezählte Forscher in aller Welt, die stolz sich als deine Schüler bekennen. Denn du hast Schule gemacht wie kaum einer vor Dir, und bist zum Magister mundi in der medizinischen Wissenschaft geworden. [...] Jetzt kannst du ausruhen von deinem mühevollen, aber segensreichen Lebenswerk, durch welches du eine für den Fortschritt des menschlichen Wissens und Könnens wichtige Mission erfüllt hast. Ave pia anima!“ (Zum Tod von Paul Ehrlich: Worte am Grab, gesprochen von Emil von Behring, 23.08.1915).

## Quellen und Literatur

- Bäumler E: Paul Ehrlich. Forscher für das Leben. 3. Aufl., Frankfurt am Main 1997
- Ehrlich P, Behring E: Zur Diphtherieimmunisierung und Heilungsfrage. Deutsche Medizinische Wochenschrift 20 (1894), S. 437–438
- Ehrlich P: Anwendung und Wirkung von Salvarsan. Deutsche Medizinische Wochenschrift 36 (1910), S. 2437–2438
- Ehrlich P: Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Med. Diss. Leipzig 1878
- Ehrlich P: Pro und Contra Salvarsan. Wiener Medizinische Wochenschrift 61 (1911), S. 13–19
- Ehrlich P: Toxines et Antitoxines. Transactions of the International Medical Congress. XIII. Congress International de Médecine. 1900, S. 28–33
- Ehrlich P: Über die Färbung der Tuberkelbazillen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 7 (1882), S. 269–270
- Hüntelmann AC: Paul Ehrlich: Leben, Forschung, Ökonomien, Netzwerke. Göttingen 2011
- Kaltwasser I: Ehrlich, Paul. Frankfurter Personenlexikon (Onlineausgabe), <http://frankfurter-personenlexikon.de/node/2073> (Zugriff 18.10.2019)
- Satter H: Paul Ehrlich. Begründer der Chemotherapie. Leben, Werk, Vermächtnis. Oldenbourg/München 1962
- Zum Tod von Paul Ehrlich: Worte am Grabe, gesprochen von Emil von Behring, (23.08.1915). Zeitungsausschnitt (undatiert). Behring-Archiv Marburg, Nachlass Emil von Behring, Sign. EvB/L 1/46