

Auf der Suche nach dem Leitstern in Paul Ehrlichs Immunologie

Arthur M. Silverstein, Baltimore (Maryland/USA)*

Die Theorie Ehrlichs über Rezeptoren war schon in seiner Studentenzeit im Keim vorhanden. Er hat diese Theorie während seiner Arbeiten über histologische Färbung und Hämatologie modifiziert und verbessert. Die Anwendung dieses hervorragenden Gedankens machte ihn auf allen Wissensgebieten, an denen er arbeitete, erfolgreich, besonders im Bereich der Immunologie und Chemotherapie. **Schlüsselwörter:** Paul Ehrlich, Immunologie, Geschichte, Rezeptortheorie, Ende der Wissenschaft

Looking for the keynote in Paul Ehrlich's immunology

The seed of Ehrlich's theory of receptors was planted as early as his student days. It was modified and perfected during his studies on histologic staining and on hematology. It was the application of this brilliant concept that permitted Ehrlich to succeed in every field that he entered, most especially in immunology and in chemotherapy.

Keywords: Paul Ehrlich, immunology, theory of receptors, chemotherapy, end of science

Es kommt sicher nicht oft vor, dass eine allgemein gültige Theorie für einen Durchbruch in den Wissenschaften so unerwartet und vollkommen entspringt wie Athene aus dem Haupt von Zeus. Sehr viel häufiger ergeben sich wichtige Einsichten und Prinzipien aus der langsamen Anhäufung unterschiedlicher Tatsachen und allen möglichen Änderungen, bis endlich ein fertiges Denkgebäude da steht, das allgemeine Anerkennung findet. So geschah es mit *Darwins* Theorie der Entwicklung und mit *Virchows* Auffassung der zellulären Pathologie; und so war es auch mit *Paul Ehrlichs* Seitenkettentheorie der Bildung von Antikörpern.

Leonor Michaelis schrieb 1914 in der Festschrift zu Ehrlichs sechzigstem Geburtstag, „... die Seitenkettentheorie ist fix und fertig in dem ‚Sauerstoffbedürfnis‘ von 1885 niedergelegt, zu einer Zeit, wo es eine Immunitätsforschung noch lange nicht gab“ [28]. So versuchte *Michaelis* aufzuzeigen, wo eigentlich Ehrlichs Theorie ihren Ursprung nahm. Aber fünf Jahre später entdeckte *Michaelis* Ehrlichs verlorene Doktorarbeit über die histologische Färbung [29]. Seine Erörterung des Vorgangs der Färbung enthielt schon im Keim die Theorie, die

ihn in all seinen späteren Forschungen leitete und begleitete.

An Stelle einer vollständigen historischen Übersicht über Ehrlichs Immunologie ziehe ich es vor, den frühen Beginn seiner grundlegenden Ideen aufzuzeigen, die sein späteres wissenschaftliches Forschen bestimmten. Es erübrigt sich zu betonen, dass Ehrlichs Erfassung der immunologischen Vorgänge in gleicher Weise Grund für seine Erfolge in der Chemotherapie war.

Noch als Ehrlich aufs Gymnasium ging, zeichnete sich seine zukünftige Vorliebe für Chemie ab, als er im Abituraufsatz zu dem Thema „Das Leben – ein Traum“ Stellung nehmen sollte. In der mündlichen Antwort stammelte er verlegen: „Ach wissen Sie ... nun ja, das Leben ... es ist ein chemisches Ereignis ... ein natürlicher Oxidations-Vorgang ... und gar der Traum ... nun, der Traum ist ... eine Fluoreszenz des Gehirns“ [27].

Als Ehrlich noch Student war, besuchte er seinen Vetter *Carl Weigert* in der pathologischen Abteilung der Universität Breslau. *Weigert* war wohl einer der ersten Histochemiker, die die gerade entdeckten Anilinfarben in die Histologie einführten, wobei er erklärte, dass man-

che Zellen sich stark anfärben, während andere sich kaum oder gar nicht färben, eine Beobachtung, an die sich Ehrlich später mit bedeutsamen Folgen erinnerte.

Zeit in Breslau

Die *Universität Breslau* bezog Ehrlich im Jahre 1872. Hier geriet er unter den Einfluss von *Wilhelm von Waldeyer*, wobei er seine Kenntnisse der histochemischen Färbemethodik und Zelldifferenzierung erwarb und erweiterte. Aus diesen Versuchen, als Vorbereitung zu seiner Doktorarbeit, veröffentlichte der 23-jährige Student im Jahre 1877 seine erste Arbeit unter dem Titel „*Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbung und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik*“ [4].

Im Jahre darauf erschien sein magnum opus „*Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*“ [5]. Für einen 24-jährigen Neuling in der Medizin war dies – besonders aus heutiger Sicht – eine erstaunliche Pionierleistung. Was diese Doktorarbeit erkennen lässt, ist das Fehlen chemischen Denkens in der histologischen Färbetechnik, aber auch die Selbstsicherheit und das Selbstvertrauen, die Ehrlich während seiner gesamten wissenschaftlichen Laufbahn begleiten sollten. Als ein Außenseiter wagte er es, streng wissenschaftliche Methoden auf ein bislang rein empirisches Gebiet anzuwenden. Mit gleichem Wagemut sollte er später auch in der Immunologie und Chemotherapie eine ähnliche Rolle spielen.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Arthur M. Silverstein, Institute of the History of Medicine, Johns Hopkins University, 1900 East Monument St., Baltimore, Maryland 21204, USA

*Dieser Vortrag ist dem Andenken an Herrn Günther Schwerin gewidmet.

Vortrag bei der Festveranstaltung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. zur 90-jährigen Wiederkehr der Nobel-Preisverleihung an Paul Ehrlich, Frankfurt, 24. Oktober 1998.

Anhand dieses frühen Beispiels von Ehrlichs Denkweise lassen sich drei wichtige Punkte feststellen:

1. Der erste Punkt ist rein chemisch und beruht auf der Feststellung, dass der Färbeprozess rein chemischer – und nicht physikalischer – Natur ist. Mehr als 20 Jahre später neigt Ehrlich zur gleichen Auffassung, im Gegensatz zu *Jules Bordet* und *Karl Landsteiner*, wenn es sich um die Zwischenwirkung von Antigen und Antikörper handelt.

2. Auch der zweite Punkt in der Doktorarbeit ist ein rein chemischer und berührt die Spezifität des Färbvorgangs, die auf der Existenz bestimmter Seitenketten oder Rezeptoren an der Zelloberfläche beruht.

3. Schließlich fällt auch der dritte Punkt in das Gebiet der Chemie, indem biologische Funktion von der chemischen Struktur bestimmt wird. Die Substituenten am Grundgerüst der Anilinfarben bestimmen nicht nur die Ladung und Polarität des Moleküls, sondern auch Löslichkeit, Verteilungsquotient und Stärke der Bindung.

Hier haben wir den *Ursprung der Rezeptortheorie*, die allmählich neuere Gestalt annehmen wird, so zum Beispiel in Ehrlichs Studien über die Zellatmung von 1885, dann in der Seitenkettentheorie der Antikörper von 1897 und schließlich in seinem größten Triumph, der planmäßigen Synthese von Chemotherapeutika wie dem Salvarsan, der erwarteten *Zauberkegel der Chemotherapie*.

Leonor Michaelis wies darauf hin, was man aus Ehrlichs Doktorarbeit lernen kann: „... [dass] die Idee der chemischen Verankerung von fremden Stoffen an das Protoplasma beim Nachdenken über das Wesen der Färbung entstanden ist. Diese Idee ist ihm dann folgerichtig zur Seitenkettentheorie ausgewachsen ...“

Dieser Rückblick ist noch besser von *Maria-Louise Eckmann* in ihrer eindrucksvollen Dissertation „Die Doktorarbeit Paul Ehrlichs und ihre Bedeutung für die Geschichte der histologischen Färbung“ an der Universität Hamburg aus dem Jahr 1959 ausgearbeitet. Eckmann schrieb: „Diese Idee [die Rezeptoren] beherrschte Ehrlichs wissenschaftliches Leben. Ein gerader Weg führte von der Doktorarbeit über die bedeutsame Herausgabe des Sauerstoffbedürfnisses zu der Vitalfärbung und weiter zu der Seitenkettentheorie, deren experimentelle Grundlage die Arbeit über Toxine, Antitoxine und die Immunabwehr bildete“ [3].

Forschungen an der Charité

Ehrlich war im Jahre 1878 an *Friedrich Frerichs* Zweite Medizinische Klinik an der Charité in Berlin eingeladen. Die Charité war eine Lehrinstitution, in welcher der neue Zusammenhang zwischen Chemie und Medizin erkannt wurde und wo Grundlagenforschung und klinische Untersuchungen gepflegt wurden. Dies galt besonders bei Frerich, wo es dem einfallreichen Kopfe Ehrlichs nie an interessanten und wichtigen Forschungsprojekten mangelte, noch an der Zeit, sie auszuführen. In den zehn Jahren seines Aufenthalts an der Charité wurde Ehrlich zum Mitbegründer der *modernen Hämatologie*, indem er die verschiedenen Leukozyten und die anämischen Krankheiten beschrieb [19] und mit seiner Monographie über Zellatmung ein neues Gebiet erschloss [11]. Diese grundlegenden Forschungen betrieb er neben seinen klinischen Studien wie zum syphilitischen Herzinfarkt [6], zum Vorkommen und Stoffwechsel von Glykogen bei Zuckerkranken [9], zu akuten Geschwülsten in der Milz [10] sowie zur Natur der Vergiftung durch Phosphor [7] und Jod [12]. Zwischendurch fand er Zeit, die Anwendung von Fluorescein zur Untersuchung der Dynamik von Kammerwasser zu entdecken [8], die Diazoreaktion zur Harnanalyse zu empfehlen und mit Methylenblau die Vitalfärbung peripherer Nerven zu demonstrieren [13].

Ehrlichs Habilitationsschrift

Ehrlichs Habilitationsschrift „*Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus*“ ist sicherlich eine seiner bedeutsamsten Studien, in der er Redoxfarben zur Erforschung der intrazellulären Vorgänge in der Physiologie einführte. Die spezifischen physiologischen Funktionen der Zelle erblickte Ehrlich in einem chemisch aufgefassten *Leistungskern*, ein Ausdruck, der nicht mit dem zytologischen Zellkern zu verwechseln war, sondern eher mit dem Grundgerüst einer komplizierten Anilinfarbe, deren Seitenketten die verschiedenen spezifischen Funktionen bestimmten, zu vergleichen war. Wiederum erklärte Ehrlich Löslichkeit, Farbe, Spezifität und Affinität durch Strukturelemente und Seitenketten. Michaelis hat klar erkannt, dass in dieser Veröffentlichung aus dem Jahre 1885

seine berühmte Seitenkettentheorie bereits fertig formuliert war.

In Ehrlichs eigenen Worten: „... im lebenden Protoplasma ein Kern von besonderer Struktur die spezifische, eigenartige Zelleistung bedinge, und ... an diesen Kern sich als Seitenketten Atome und Atomcomplexe anlagern, die für die spezifische Zelleistung von untergeordneter Dignität sind, nicht aber für das Leben überhaupt.“

Am Schluss der Erörterung in dieser Monographie kündigt Ehrlich eines seiner späteren Interessensgebiete an, nämlich die *Immunabwehr bei Infektionskrankheiten*. Natürlich stand er unter dem Einfluss seiner Zeitgenossen *Louis Pasteur* und *Robert Koch* und ihren Pionierleistungen in der Bakteriologie. So verknüpfte er in diesem Sinne seine eigenen Befunde über die Immunabwehr der Zelle gegen pathogene Eindringlinge. Er wies darauf hin, dass seine und *Ilya Metschnikoffs* Gedanken über der Zellularimmunität verwandt waren.

In Robert Kochs Institut für Infektionskrankheiten

Nach dem Tode von Frerich hatte Ehrlich nicht länger Muße und Freiheit, seine eigenen Forschungsziele zu verfolgen. So beschloss er denn, in Robert Kochs Institut für Infektionskrankheiten eine Stellung anzunehmen, in dem er sich ganz auf den Spuren von Koch, Gaffky, Behring und Wassermann seinen immunologischen Studien widmen konnte. Zwischenzeitlich aber beschäftigte er sich mit dem *Cocain* und seinen Abkömmlingen, worüber er sagte, „... insoweit als sich so die Möglichkeit bot, eventuelle Beziehungen zwischen der chemischen Constitution, lokaler Schädigung und anästhetischer Wirkung aufzufinden“.

Auch hier wieder gelang ihm der Nachweis, dass Seitenketten die spezifische Wirkung bestimmen.

In einer Vorlesung beim Internationalen Kongress der Hygiene in London im Jahre 1891 gab Ehrlich einen Überblick über seine Auffassung von Therapie und Arzneimitteln. Es war gewissermaßen ein Manifest, in dem er die Richtlinien aufzeichnete, die ihn bei allen seinen Arbeiten auf dem Gebiet der Immunologie, Onkologie und Pharmakologie leiten würden. Noch einmal betonte er den engen Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung sowie die Tatsache, dass in

der Physiologie die Bindung von Molekülen an bestimmte Rezeptoren für ihre Wirkung verantwortlich ist. Ehrlich sagte dies so: „Die Therapie, der wichtigste Zweig der Medizin, hat sich von Anfang an auf dem Boden der Empirie entwickelt, indem mehr zufällige oder gelegentliche Beobachtungen über Heileffekte, sei es an Mensch oder Thier, den Ausgang der praktischen Verwendung bildeten ... Erst die neuere Zeit, insbesondere die Fortschritte der reinen Chemie, haben hier einen Wandel geschaffen. Man bemüht sich zur Zeit, einen Einblick in das Wesen der Arzneikörper zu gewinnen und an erster Stelle die Frage zu entscheiden, welche Beziehung zwischen der Constitution dieser Körper und ihrer arzneilichen Wirkung bestehe ... so muss es doch das Endziel jeder Therapie sein, die Krankheit direkt anzugreifen und ihre Ursache zu vernichten.“

Das ist die bislang am klarsten ausgedrückte Fassung von Ehrlichs erträumtem Ziel, das er etwa zwei Jahrzehnte später erreichen würde, für die *Pharmakologie eine wissenschaftliche Grundlage* zu schaffen. Später würde er seine Gedanken noch erweitern und zur *therapia magna sterilisans* aufrufen, wobei der pathogene Eindringling vom parasitotropen Heilmittel vernichtet wird, ohne unerwünschte Nebenwirkung.

Das Ende der Wissenschaft

Ich hoffe, dass diese kurze Übersicht den Ursprung und die Evolution des Leitmotivs Paul Ehrlichs aufzeigt, das ihn während seines ganzen wissenschaftlichen Lebens beherrschte. Auf dieser Grundlage sind die immunologischen Arbeiten über Ricin [14] und Abrin [15], über die Übertragung von Immunität von der Mutter auf den Fötus und Säugling [16, 17] und über die Wertbemessung des Diphtherieheilserums [18] entstanden. Es ist mir aber nicht möglich, diese Vorlesung über Paul Ehrlich ohne ein soziologisches Schlusswort abzuschließen, dem ich die Überschrift „Das Ende der Wissenschaft“ geben möchte. Es handelt sich um die Versuchung großer Wissenschaftler, am Ende ihr großes Lebenswerk großartig abzuschließen und oft zu verkünden, dass sie auf ihrem Fachgebiet nun alle Probleme gelöst haben.

Ihnen allen wird bekannt sein, dass in den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts Lord Kelvin gesagt haben soll

[25], dass es in der Physik keine ungelösten Probleme mehr gäbe und dass die Aufgabe der kommenden Generation darin bestünde, die physikalischen Konstanten auf eine weitere Stelle nach dem Komma auszurechnen – dies kurz vor den Entdeckungen von Becquerel, Curie, Einstein, Max Planck und Niels Bohr!

Wir können noch weiter zurückgehen, in das erste Jahrhundert unserer Zeitrechnung, zu Sextus Julius Frontinus, dem obersten Ingenieur der römischen Armee. In seinem Buch „Die Kriegsliste“ finden wir die folgende Aussage: „Ich will alle Ideen für neue Kriegsmaschinen und Vorrichtungen ignorieren, weil alle Erfindungen an einer Grenze angekommen sind, für deren Überschreitung ich keinerlei Hoffnung sehe“ [23]. Vielleicht mag Ihnen auch nicht bewusst sein, dass in den sechziger Jahren *Sir Macfarlane Burnet*, der für seine Clonal-Selektionstheorie der Antikörperbildung [1] den Nobelpreis erhielt, sowie *Nils Jerne*, damaliger Direktor des Paul-Ehrlich-Instituts und später auch Nobelpreisträger, meinten, dass auf dem Gebiet der Immunologie nur noch einige Aufräumungsarbeiten zu verrichten seien [2, 26] – und das zu einem Zeitpunkt unmittelbar vor der immunobiologischen Revolution mit neuen Kenntnissen zu T- und B-Zellen, Lymphokinen, Autoimmunkrankheiten, Immungenetik und der Immuntherapie!

Und hier führt unser Rückblick wieder zu Paul Ehrlich, dessen Seitenkettentheorie die wissenschaftliche Welt erschütterte und ihm 1908 den Nobelpreis sicherte. Doch fühlte Ehrlich nach seinen Erfolgen in der Wertbemessung des Diphtherietoxins und Antitoxins und der Vorhersage seiner Seitenkettentheorie, dass nun die Zeit gekommen sei, sich neuen Zielen zuzuwenden, wie der experimentellen Krebsforschung sowie der Chemotherapie. Doch hatte Ehrlich diesen Entschluss nie öffentlich angezeigt.

Aber Ehrlichs Ansichten über Ambozeptor und Komplement waren von Jules Bordet kritisiert worden, eine Beleidigung, die Ehrlich zu seinen wichtigsten Versuchen führte, nämlich den sechs Veröffentlichungen über Hämolyse mit Julius Morgenroth zwischen 1899 und 1901 [21]. In seinen Toxin-Antitoxin-Neutralisationskurven wurde er weiter von Arrhenius und Madsen angegriffen, was ihn zu weiteren Versuchen auf diesem Gebiete veranlasste. Weiterhin wurden seine Ideen von Max Gruber, Ilya Metschnikoff, Bang, Forssmann und vie-

len anderen Zeitgenossen bezweifelt, und diese Angriffe [22] führten nicht nur zu polemischen Streitschriften, sondern zu weiteren sehr wichtigen Versuchen. Ehrlich klagte, dass diese „immunologischen Polemiken“ ein Eingriff in seine anderen Arbeiten waren [20].

In diesem interessanten Ausblick auf die Soziologie der Wissenschaften bin ich nicht allein, wie Georg Gaffkys Übersicht zu Ehrlichs Lebenswerk in der Festschrift darlegt. Er schrieb: „Es muss in Hinsicht auf den Fortschritt der Immunitätswissenschaft heute geradezu als ein Glück erscheinen, dass die Seitenkettentheorie nicht sofort überall unwidersprochen angenommen wurde. Denn die von verschiedenen Seiten erfolgten Einsprüche und Angriffe haben Ehrlich und seine Schüler zu einer langen Reihe glänzender Experimente veranlasst, welche einerseits seinen Grundanschauungen immer wieder zum Siege verholfen, andererseits aber auch eine reiche Fülle neuer Tatsachen zutage gefördert haben“ [24].

Meines Erachtens vermittelt diese Betrachtungsweise für uns alle eine wichtige Lehre, indem sie uns von der unerschütterlichen Kontinuität und dem unerschöpflichen Reichtum der wissenschaftlichen Forschung überzeugt. Die Fortschritte in der Wissenschaft resultieren nicht nur aus der Übereinstimmung zwischen den Wissenschaftlern, sondern sie kommen auch aus Differenzen, die die Tatsachen und die Eigenliebe einiger Forscher herausfordern.

Literatur

1. Burnet FM. The Clonal Selection Theory of Antibody Formation. Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
2. Burnet verkündete es während eines internationalen Symposiums in Prag im Jahre 1964, an dem der Verfasser teilgenommen hat.
3. Eckmann ML. Die Doktorarbeit Paul Ehrlichs und ihre Bedeutung für die Geschichte der Histologischen Färbung. Doktorarbeit, Universität Hamburg, 1959.
4. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbung und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. Arch Mikrosk Anat 1877;13: 263.
5. Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Dissertation, Universität Leipzig, 1878.
6. Ehrlich P. Zur Genese der Herzinfarkte. Centralbl Med Wissensch 1881;42:753.
7. Ehrlich P. Über einen Fall von Phosphorgiftung... Charité Ann 1882;7:231.
8. Ehrlich P. Über provocirte Fluoreszenzerscheinungen am Auge. Dtsch Med Wochenschr 1882;8:21, 35, 54.

9. Ehrlich P. Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen Organismus. *Zentralbl Klin Med* 1883;6:33.
10. Ehrlich P. Zur Kenntnis des akuten Milztumors. *Charité Ann* 1884;9:107.
11. Ehrlich P. Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin: Hirschwald, 1885.
12. Ehrlich P. Über Wesen und Behandlung des Jodismus. *Charité Ann* 1885;10:129.
13. Ehrlich P. Über die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. *Dtsch Med Wochenschr* 1886;12:49-52.
14. Ehrlich P. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I: Über Ricin. *Dtsch Med Wochenschr* 1891;17:976.
15. Ehrlich P. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. II: Über Abrin. *Dtsch Med Wochenschr* 1891;17:1218.
16. Ehrlich P. Über Immunität durch Vererbung und Säugung. *Z Hyg* 1892;12:183.
17. Ehrlich P. Bemerkungen über die Immunität durch Vererbung und Säugung. *Dtsch Med Wochenschr* 1892;18, 511.
18. Ehrlich P. Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretischen Grundlagen. *Klin Jahrb* 1897/98;6299.
19. Ehrlich P, Lazarus A. Die Anämie. Wien: Hölder, 1898-1901.
20. Ehrlich P. In einem Brief an Dr. Clemens im Jahre 1899 beklagt sich Ehrlich über die Zeit, die „das Immunitätszauber“ braucht (Rockefeller University Archives Center, Tarrytown, New York, Ehrlich Collection, Ref. No. 650Eh89, Box 6, Copirbuch #4, pp. 59-60).
21. Ehrlich P, Morgenroth J. Zur Theorie der Lysinwirkung (später Über Hämolysine). *Berl Klin Wochenschr* 1899;36:6, 481; 1900;37:453, 681; 1901;38:251, 569.
22. Ehrlich P. Die Seitenkettentheorie und ihre Gegner. *Münch Med Wochenschr* 1901;48:2123; *Berl Klin Wochenschr* 1902;28:18.
23. Frontinus SJ. *Strategematicon* [Die Kriegsliste], zitiert in James P and Thorpe N, editors. *Ancient Inventions*. New York: Ballantine, 1994; 207-8.
24. Gaffky G. Einleitender Überblick (Immunitätsforschung). In: Paul Ehrlich: Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Jena: Gustav Fischer, 1914:131.
25. Horgan J. bemerkt in *The End of Science*, New York: Broadway Books, 1997;19, dass die Historiker diesen Anspruch bis jetzt nicht erhärtet haben.
26. Jerne NK hat es deutlicher gesagt in seinem Summary: *Waiting for the End*. In: *Antibodies*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1967:591-603.
27. Marquardt M. Paul Ehrlich. London: William Heinemann, 1949:11-2.
28. Michaelis L. Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. In: Paul Ehrlich: Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Jena: Gustav Fischer, 1914:25.
29. Michaelis L. Zur Erinnerung an Paul Ehrlich. Seine wiedergefundene Doktor-Dissertation. *Naturwissenschaften* 1919;7:165-8.