

»Ehrlich färbt am besten!«

Zum 150. Geburtstag des Begründers der Immunologie und Chemotherapie Paul Ehrlich



1 Paul Ehrlich, Gemälde von Johann Marx.

Am 14. und 15. März 2004 feiert die naturwissenschaftlich-medizinische Welt den 150. Geburtstag von zwei der herausragendsten Pioniere der experimentellen Forschung in der Medizin, Paul Ehrlich und Emil von Behring. Obwohl bereits von ihren Zeitgenossen hoch geehrt, hat erst die Nachwelt die ganze Bedeutung dieser medizinischen Universalgelehrten erfasst.

Paul Ehrlich 1 wurde 1854 in Strehlen, einem kleinen Städtchen in Oberschlesien, als jüngstes von fünf Kindern und einziger Sohn einer bürgerlichen Familie jüdischen Glaubens geboren. Der Vater Ismar Ehrlich war Inhaber eines Gasthauses und Lotterie-Einnehmer. Daneben stand er der jüdischen Gemein-

de vor. Die Mutter Rosa (geb. Weigert) entstammte einer oberschlesischen Unternehmerfamilie; ihr Vater hatte großes Interesse an den Forschungen von Alexander von Humboldt. Paul, von zarter körperlicher Konstitution, zeigte früh seine große geistige Begabung und wurde daher mit zehn Jahren auf das Gymnasium nach Breslau geschickt. Er war ein ausgezeichnete Schüler in Latein, und den Naturwissenschaften; die nicht so exakten Schulfächer, zum Beispiel der Deutschunterricht, interessierten ihn allerdings weniger. Wegen eines unverständlichen Aufsatzes wäre Paul Ehrlich sogar fast durch das Abitur gefallen. Das Thema hieß: »Das Leben – ein Traum«. In der mündlichen Nachprüfung erläuterte der Kandidat stotternd: »Das Leben ist ein chemischer Vorgang – eine normale Oxydation ... und der Traum ... ist eine Art Fluoreszenz des Gehirnes.« Die Entscheidung der Schulbehörde, Ehrlich im Hinblick auf seine ausgezeichneten Kenntnisse in den exakten Wissenschaften bestehen zu lassen, wurde später mit dem Nobelpreis eindrucksvoll bestätigt.

Während der Schulzeit schloss sich Paul Ehrlich eng seinem älteren Vetter mütterlicherseits an: Carl Weigert, der als Assistenzarzt im Pathologischen Institut der Universität Breslau arbeitete. Weigert, der später Direktor des Senckenbergischen Zentrums der Pathologie in Frankfurt am Main wurde, begeisterte seinen Cousin schon früh für die theoretische Medizin.

Ganz auf die Sache konzentriert

Ehrlich hat lebenslang inhaltlich durch großartige Forschungsleistungen und Entdeckungen überzeugt. Er war kein brillanter Vortragsredner oder Autor, kein Wissenschaftsmanager, »Drittmittlänger« oder Selbstdarsteller. Somit entsprach er dem heute aus dem Wissenschaftsbetrieb weitgehend verschwundenem Typ des stillen, bescheidenen, ganz auf die Sache konzentrierten Forschers.

Das Studium der Medizin und Naturwissenschaften begann Paul

Ehrlich in Breslau, wechselte dann nach Freiburg und Straßburg und ging schließlich nach Leipzig, wo er 1878 – im Alter von 24 Jahren – das Studium mit Staatsexamen und der Promotion zum Dr. med. abschloss. Seine ersten wissenschaftlichen Studien lieferten wichtige »Beiträge zur Theorie der histologischen Färbung«, so der Titel seiner Inauguraldissertation. Dabei entdeckte er eine neue Art von Leukozyten, die er »Mastzellen« nannte. Diese frühen Arbeiten auf dem Gebiet der Histologie legten den Grundstein für alle seine weiteren Forschungen: »Ehrlich färbt am besten!«^{1/1} Noch im gleichen Jahr wurde Paul Ehrlich Assistent in der II. Medizinischen Klinik der Berliner Humboldt-Universität unter Prof. Dr. Friedrich Theodor Frerich. Die Berliner Universität und ihr Klinikum, die Charité, waren damals in Deutschland und international führend. In diesem Umfeld veröffentlichte Paul Ehrlich bis 1887 nicht weniger als 37 von insgesamt mindestens 227 wissenschaftliche Arbeiten, meist als Alleinautor wie damals üblich 2. Gegenstand der Untersuchungen war die Morphologie der Blutzellen und ihre Bildungsstätten im gesunden und kranken Organismus. Paul Ehrlich wurde dadurch zu einem der wissenschaftlich führenden Hämatologen in Deutschland. Daneben publizierte er eine viel beachtete Monographie über »Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus«. 1884 verlieh ihm die medizinische Fakultät für diese herausragende Leistung den Titel außerplanmäßiger Professor. Daneben verfolgte Ehrlich weiterhin seine färberischen Studien. Er beobachtete, dass die einzelnen Gewebe oder Zellarten durch verschiedene Farbstoffe ganz unterschiedlich darstellbar waren. Einige Substanzen zeigten nur zu lebenden, andere nur zu toten Zellen »Affinität«. Ursache dafür, so vermutete Ehrlich, waren spezifische durch einen Zellrezeptor vermittelte chemische Reaktionen zwischen den Zellen und den einzelnen Farbstoffen. Bis dahin herrschte die Ansicht vor, dass Nähr- und Giftstoffe durch eine unspezifische Adsorption

und Diffusion an und in die Zelle gelangen. Mit dem Konzept des spezifischen Zellrezeptors, der sein Substrat, hier den Farbstoff, nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip bindet, wurde Ehrlich auch zum Wegbereiter der modernen Pharmakologie.

Ehrlich wird Mitarbeiter von Robert Koch

Der Tod von Friedrich Theodor Frerich beschnitt die guten Arbeitsmöglichkeiten, die Ehrlich bisher in der Klinik hatte. Der neue Chef hatte nicht so viel Verständnis für experimentelle Arbeiten und setzte seinen Oberarzt verstärkt in der Krankenversorgung ein. Ehrlich erkrankte an einer Lungentuberkulose. Die mykobakterielle Infektion hatte er sich entweder von einem Patienten oder durch seine experimentellen Studien zugezogen. Höhensonne und starkes UV-Licht galten damals als wirksamste Therapie. Paul Ehrlich fuhr daher mit seiner Frau Hedwig zu einem Kuraufenthalt nach Ägypten, wo die Erkrankung ausheilte **1**. Nach Berlin zurückgekehrt, richtete sich Ehrlich ein kleines Privatlaboratorium ein. Ein Jahr später (1890) folgte er einer Einladung von Robert Koch, in dessen neu gegründetem Institut für Infektionskrankheiten mitzuarbeiten. So betrat Ehrlich ein neues Forschungsgebiet, die Bakteriologie. Robert Koch beschäftigte sich damals mit der Tuberkulose, als deren



Erreger er ein Mykobakterium entdeckt hatte. Mit einem aus einer Mykobakterien-Suspension filtrierten Protein, dem »Tuberkulin«, wollte Koch eine therapeutische Immunisierung durchführen. Dies erwies sich jedoch als Fehlschlag. Dagegen hatten Kochs Mitarbeiter Erfolg: In dieser Zeit beschäftigten sich Emil Behring und Shibasaburo Kitasato in Kochs Institut mit dem Diphtherietoxin. Es gelang ihnen, durch Immunisierung von Pferden »Antitoxine« und damit das erste Heilserum überhaupt herzustellen.

Der Gedanke der Serumtherapie war geboren. Emil von Behring erhielt dafür 1901 den ersten Nobelpreis für Medizin und Physiologie. Paul Ehrlich war es, der die theoretischen Grundlagen erarbeitete.

Im Serum von Patienten entdeckte Ehrlich mit biochemischen Methoden weitere immunitätsrelevante Substanzen, Präzipitine, Agglutinine und Lysine. Heute wissen wir, dass es sich um verschiedene Antikörper in verschiedenen Immunglobulinklassen handelt, die in jeweiligen (chemischen oder biolo-

2 Das Frankfurter Arbeitszimmer von Paul Ehrlich war mit Zeitschriften, Aufsätzen und Büchern überfüllt.



3 Paul Ehrlich heiratete Hedwig Pinkus am 14. August 1883. Das linke Bild zeigt das junge Paar bei einem Ausflug in den Bergen.



4 Paul Ehrlichs Seitenkettentheorie – grafisch erläutert.

gischen) Testsystemen unterschiedlich gut erfasst werden. Um die Wirksamkeit der Antikörper quantitativ zu messen und ihre Menge zu standardisieren, entwickelte Ehrlich die Methode der Titerbestimmung. Der Titerwert ist definiert als die höchste Verdünnung eines chemisch oder biologisch aktiven Stoffes, bei der noch eine definierte Wirksamkeit im Reagenzglas messbar ist. Die klassische Titerbestimmung (Ausverdünnung der Antikörper) stellt auch heute noch das beste und exakteste Verfahren dar,

um die Antikörperaktivität quantitativ zu bestimmen. Ehrlich fand heraus, dass zur Zerstörung (Lysis) einer Zelle oder Mikrobe neben den Antikörpern eine ganze Reihe weiterer Bluteiweiße nötig ist, das Komplement. Bei der Erforschung dieses Komplexes arbeitete er mit August von Wassermann zusammen, der das serodiagnostische Universalverfahren der »Komplement-bindungsreaktion« entwickelte.

Ehrlich formuliert die erste umfassende Theorie des Immunsystems

Das preußische Kultusministerium hatte unter der Ressortleitung von Ministerialdirektor Geheimrat Dr. Friedrich Althoff in dieser Zeit eine ausgezeichnete Wissenschaftspolitik verfolgt und viele berühmte Männer gefördert, auf Lehrstühle berufen oder als Leiter neuer außeruniversitärer Institute eingesetzt. Für Paul Ehrlich gründete Althoff 1896 in Berlin ein kleines Institut für Serumforschung und Serumprüfung sowie die staatliche Kontrolle der Produktion von Heilsera. Bald darauf gelang es dem Wissenschaftsmanger den Oberbürgermeister der Stadt Frankfurt am Main zu veranlassen, für Ehrlich ein wesentlich größeres Institut für experimentelle Therapie mit einem großen Mitarbeiterstab zur Verfügung zu stellen. 1898 konnte Ehrlich dieses »Königliche Institut für Standardisierung der Serumtherapie« in der Sandhofstraße 44 übernehmen, die heute in diesem Abschnitt Paul-Ehrlich-Straße heißt. Dort arbeitete Paul Ehrlich bis zu seinem Tod. Als erster königlicher »Staatsimmunologe« entwickelte er die erste umfassende Theorie des Immunsystems^{12/}. Nach seinem ursprünglichen Entwurf entsteht die spezifische Immunabwehr dadurch, dass Fremdstoffe oder Infektionserreger beziehungsweise deren Giftstoffe (Toxine) an bestimmte Körperzellen andocken, wo sie kettenförmige Molekülstrukturen als Rezeptoren vorfinden.

Diese binden an das »Antigen«, erhalten dadurch ihre definitive Konfiguration (»Seitenketten«), werden als »Antikörper« in die Blutbahn freigesetzt, überschießend nachproduziert und garantieren die humorale Immunität^{13/}. Später stellten Ehrlich und andere Forscher fest, dass für die Neutralisation von Toxinen oder Infektionserregern oft mehrere Antikörper benötigt werden und dass erst ihr Zusammenspiel für den Effekt verantwortlich ist. Dementsprechend beschäftigte sich Ehrlich intensiv mit Rezeptoren erster, zweiter und dritter Ordnung. Ursprünglich glaubte Ehrlich, dass alle Körperzellen Antikörper bilden könnten. Später fand man heraus, dass allein die B-Lymphozyten dazu fähig sind. Ehrlich erkannte, dass auf dem jeweiligen Antigen verschiedene immunologisch und pathologisch wirksame Strukturen vorhanden sind. Er unterschied zwischen »haptophoren« und »toxophoren« Gruppen, wobei die einen für die Bindung vermitteln, die anderen für die Pathogenität verantwortlich sind. Diese Hypothese ergab sich aus der experimentellen Beobachtung, dass Toxine zu Toxoiden abgeschwächt werden können, ohne ihre Immunogenität zu verlieren. Als man entdeckte, dass Serum-Komplementfaktoren die phagozytierenden Zellen des Immunsystems, die Fresszellen, anlocken, war die Brücke zur zellulären Immunabwehr geschlagen. Die wissenschaftliche Welt war von dieser ersten konsistenten Theorie der Immunabwehr ungeheuer beeindruckt. Ihre Überprüfung, Korrektur und Weiterentwicklung begründete die immunologische Wissenschaft. Für diese Arbeiten erhielt Ehrlich 1908 den Nobelpreis, gemeinsam mit Elias Metschnikow, dem Entdecker der Phagozytose. Auch auf anderen Immunzellen, zum Beispiel den zytotoxischen T-Lymphozyten und den T-Helferzellen, hat man später Antikörperähnliche Rezeptoren identifiziert, so dass trotz erheblicher Modifikationen Paul Ehrlichs Grundannahme der Rezeptor-gesteuerten Immunreaktionen weiterhin gültig ist.

Von den Farbstoffen zur Chemotherapie

Ehrlichs Vorliebe galt der Histologie. Seine Studien zur Anfärbbarkeit von Zellen bildeten den Ausgangs-

Literatur

^{11/} Doerr, W.: Ehrlichs Bedeutung für Histophysiologie und Geschwulstlehre. Deutsches medizinisches Journal 5 (1954), 146–151.

^{12/} Doerr, H. W.: Das Konzept der Immunabwehr von Paul Ehrlich. Deutsche medizinische Wochenschrift 121 (1996), 958–961.

^{13/} Bäuml, E.: Paul Ehrlich – Forscher für das Leben, Edition Wötzel, Frankfurt am Main 1997, 3. Auflage.

punkt für das neue Fach der Chemotherapie. Die Grundidee war »ganz einfach«. Es müssen sich »Farbstoffe« finden lassen, deren Haftgruppen nur mit Bakterien, aber nicht mit den Seitenketten der Zellen des menschlichen Organismus reagieren und somit als »Zauberkekeln« nur die Erreger (Toxine) treffen, ohne die Körperzellen zu schädigen. Auf der Basis dieses Konzepts engagierte sich Ehrlich auf Wunsch Althoffs ab 1902 auch in der Krebsforschung und richtete dafür auf eigene Kosten ein Forschungslaboratorium ein. Auch auf diesem Gebiet leistete Ehrlich Bahnbrechendes, zum Beispiel bei der Analyse der Tumorzellproliferation mit zellbiologischen Methoden. Ein Durchbruch blieb ihm hier jedoch versagt – der entscheidende Fortschritt kam erst mit der Entwicklung der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts.

Syphilis:
Geißel der Menschheit

1906 begründete die Bankierswitwe Franziska Speyer zum Gedenken an ihren an Krebs verstorbenen Mann

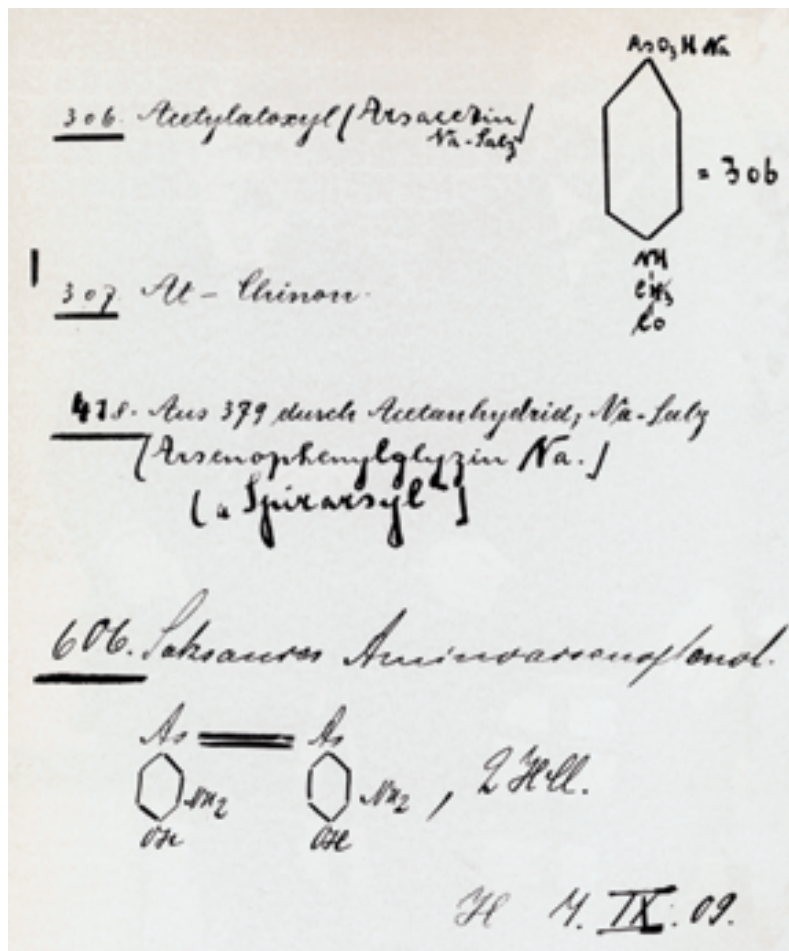


5 6 Zum Gedenken an ihren verstorbenen Mann, dem Bankier Georg Speyer, schuf Franziska Speyer, Schwägerin von Prof. Dr. Ludwig Darmstaedter, die Stiftung des Speyer-Hauses in Frankfurt am Main.

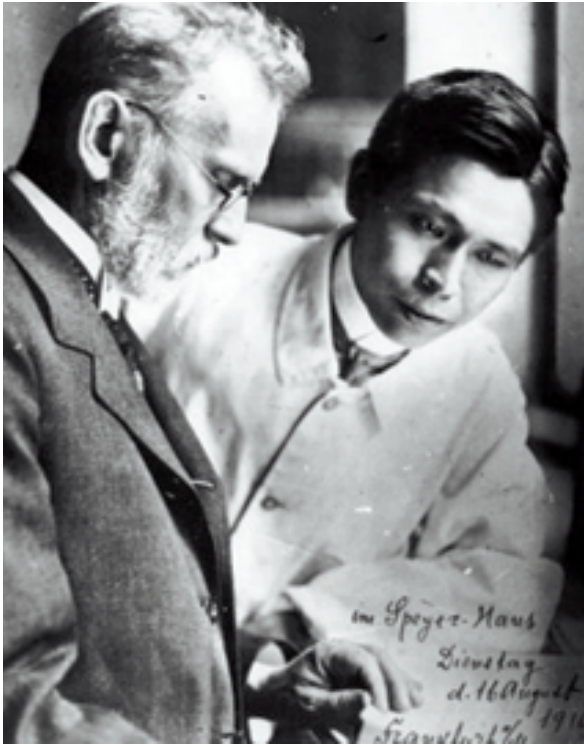
Georg Speyer 5 6 und auf Anregung ihres Schwagers Prof. Dr. Ludwig Darmstaedter eine Stiftung, die den Namen Georg-Speyer-Stiftung erhielt. Der Chemiker Ludwig Darmstaedter war um die Jahrhundertwende eine der interessantesten Unternehmerpersönlichkeiten in Frankfurt. An ihn hatte sich Paul

Ehrlich gewandt mit der Idee, eine »Chemotherapie« zu entwickeln und zu erforschen. Aus den Mitteln dieser Stiftung wurde neben dem Stammhaus ein großes Institutsgebäude für die chemotherapeutische Forschung erstellt, das Georg-Speyer-Haus. Hier widmete sich Paul Ehrlich vorrangig dem Kampf gegen die Syphilis (Lues). Diese Geschlechtskrankheit war 1492 von Kolumbus' Matrosen nach Europa eingeschleppt worden und zu einer Geißel der Menschheit geworden, vergleichbar mit der heutigen AIDS-Pandemie. Ausgehend von Paul Uhlenhuths Arbeiten über die Behandlung von Spirochätosen mit Atoxyl, einem Arsenpräparat, entwickelte Ehrlich das »Salvarsan« zur ersten wirksamen Behandlung der Lues 7. Auf dem Internistenkongress am 19. April 1910 in Wiesbaden berichteten Ehrlich und seine Kollegen, darunter vor allem Sashiro Hata, den Wissenschaftlern aus aller Welt erstmals von den langwierigen Untersuchungsserien, bis endlich im Versuch 606 die richtige Verbindung gefunden war 8.

Neben vielen anderen Ehrungen erhielt Ehrlich 1911 die höchste zivile Auszeichnung des Deutschen Reichs, den Titel »wirklicher geheimer Rat und Exzellenz«. Das Frankfurter Institut wurde zu einem Mekka der experimentellen medizinischen Forschung. Hier absolvier-



7 Drei Eintragungen in Paul Ehrlichs Laborbuch »Präparate« von »1906 – 11. Jan. 1912«. Die drei Formelgruppen bezeichnen die Entwicklung von Salvarsan 606.



8 Paul Ehrlich und Sahachiro Hata entwickelten gemeinsam das Salvarsan.

ten eine Reihe von international angesehenen Wissenschaftlern Lehrjahre und trugen Ehrlichs Ruhm in die ganze Welt. Als sein Erfolgsrezept benannte er die vier G's: Geduld, Geschick, Geld und Glück und verschwieg das wichtigste G: Genie. Erinnert sei an Goethes Definition: Genie ist Fleiß! Am 20. August 1915, mit erst 59 Jahren, starb Paul Ehrlich 9. Niemand hat

Ehrlichs Leistung prägnanter formuliert als sein congenialer Weggefährte Emil von Behring, der ihn an seinem Grab im Neuen Israelitischen Friedhof in Frankfurt »magister mundi« nannte 10. Die Stadt Frankfurt machte Paul Ehrlich 1912 zu ihrem Ehrenbürger.

Forschung in Frankfurt in der Erbfolge von Paul Ehrlich

Frankfurt darf sich seine Förderung und wissenschaftliche Beheimatung als großes Verdienst und zur Ehre anrechnen. Doch wird dies getrübt durch die Jahre des Nationalsozialismus. Bereits zu Ehrlichs Lebzeiten hatte der Antisemitismus in Deutschland bedrohlich zugenommen. Sein früher Tod hat ihm das Schicksal der Bürger jüdischen Glaubens oder Abstammung – Vertreibung oder Ermordung – erspart. Hedwig Ehrlich überlebte ihn um 33 Jahre und starb 1948 in New York. Ähnlich wie bei Einstein und vielen anderen hervorragenden jüdischen Wissenschaftlern wollten die Nationalsozialisten auch seinen Namen aus dem Gedächtnis der Deutschen streichen. Während der NS-Zeit durfte in dem von ihm aufgebauten Institut offiziell nichts an Paul Ehrlich erinnern. Dank seines Weltruhms ist jedoch Leben und Werk Paul Ehrlichs unvergesslich

geblieben. Heute ist das Bundesamt für Sera und Impfstoffe in Langen unter dem Namen und im Sinne seines Gründers Paul Ehrlich wieder international präsent – als Forschungsstätte und Prüfinstitut. Es nimmt auch Aufgaben eines Referenzlaboratoriums für die Europäische Union wahr. Das renovierte Georg-Speyer-Haus in Frankfurt an der Paul-Ehrlich-Straße beschreitet neue Wege in der Tumor- und Infektionsforschung mit modernen molekularbiologischen und gentechnologischen Methoden. Die Teilnahme an der internationalen Erforschung und Bekämpfung von AIDS ist für beide Institute eine neue große immunologische und chemotherapeutische Herausforderung. ◆



9 Die Totenmaske von Paul Ehrlich, der mit 59 Jahren am 20. August 1915 in Frankfurt starb.



10 Reagenzgläser und das Mikroskop waren wichtige Werkzeuge in Ehrlichs Laboralltag.

Der Autor

Prof. Dr. Hans W. Doerr ist seit 1985 Direktor des Instituts für Medizinische Virologie der Universität Frankfurt und beschäftigt sich in seiner Forschungstätigkeit vorrangig mit der Zytomegalie, einer speziellen Herpeserkrankung, die als gefürchtete Komplikation »opportunistisch« bei Patienten mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt. Aber auch historischen Themen gilt sein Interesse. Das Institut für Medizinische Virologie war im Jahr 2003 maßgeblich an der Entdeckung des SARS-Corona-Virus beteiligt.