

Vom Farbstoff zum Rezeptor: Paul Ehrlich und die Chemie

Seine immunologischen Arbeiten brachten Paul Ehrlich den Nobelpreis, doch sein größter Erfolg war die Entwicklung des Syphilispräparats Salvarsan – nicht zuletzt deswegen, weil er als Mediziner auch gewohnt war, wie ein Chemiker zu denken. Zentrale, noch heute gültige Konzepte der Arzneimittelforschung verdanken ihre Entstehung letztlich Ehrlichs lebenslanger Beschäftigung mit Farbstoffen.

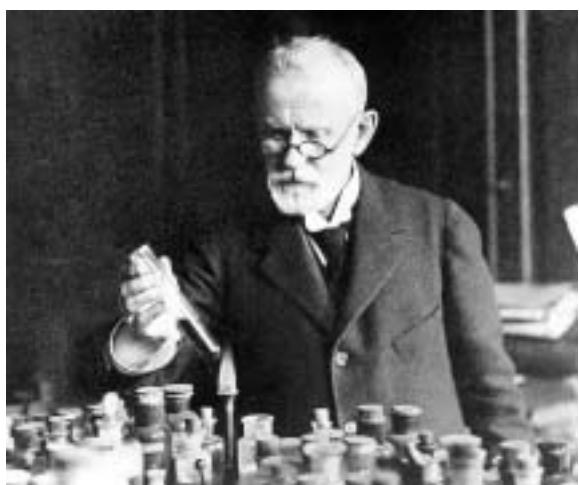
◆ Als vor einigen Monaten nach dem bedeutendsten Deutschen gesucht wurde, fehlte der Name eines der vielseitigsten Wissenschaftler, den das Land je hatte: Paul Ehrlich. Seine Vielseitigkeit zeigt sich schon in der Verwirrung, die bei den Berufsangaben herrscht, die in Nachschlagewerken zu finden sind: Serologe, Pharmakologe, Biologe, Immunologe soll er gewesen sein – und dabei war er einfach nur Arzt, ohne formale naturwissenschaftliche Ausbildung. Hier war er Autodidakt, und bei seinen Studien stand vor allem die Chemie im Vordergrund. Könnte man ihn heute fragen, zu welchem Beruf er sich am meisten hingezogen gefühlt hätte, so wäre vielleicht „Chemiker“ seine Antwort. Dabei blieb er zeitlebens Arzt, verstand sich also auch im Labor als jemand, der den Menschen helfen wollte. In der Planung seiner klinischen Forschungsarbeiten war er seiner Zeit weit voraus. Aber auch das ärztlich-betreuerische, ja fast seelsorgerische Element prägte ihn, besonders wenn Syphilispatienten ihn in seinem Institut besuchten. Inmitten seiner für den Außenstehenden fast nicht zu übersehenden Zahl von Fläschchen und Reagenzgläsern (Abbildung 1) fand er immer schnell zum ärztlichen Handeln zurück.

Stellen wir diesen überaus fleißigen, genial und visionär denkenden Menschen hier aber als Naturwissenschaftler, als Chemiker dar.

Paul Ehrlich und die Chemie: eine „Jugendliebe“

◆ Paul Ehrlich wurde 1854 in Strehlen (Schlesien) geboren. Seine Leidenschaft für die Chemie zeigte sich schon 1872 im Abituraufsatzt, als er über „Das Leben – ein Traum“ zu schreiben hatte. Dabei entwickelte er zum Thema seine eigenen Theisen, und nur seine guten Noten in den alten Sprachen und der Mathematik retteten Ehrlich vor dem Durchfallen. Der junge Ehrlich war das Thema rein chemisch angegangen und hatte Gedanken einfach als „Phosphoreszenz des Gehirns“ aufgefasst, die sich letzten Endes auf nichts weiter als Oxidations- und Reduktionsprozesse zurückführen lassen. Ein Neurochemiker mit 18 Jahren vor seinen verdutzten Deutschlehrern!

Trotz seines geradezu visionären Potentials im Hinblick auf die Chemie entschied sich Ehrlich für das Medizinstudium. Sein Weg führte ihn u.a. nach Straßburg, wo er dem berühmten Adolf von Baeyer, Ordinarius für Organische Chemie, be-



gegnete. Er war auch für dessen Vorlesung eingeschrieben, ließ sich dort aber nie blicken. Baeyer fiel auf, dass Ehrlich offensichtlich eine hohe Begabung für Chemie haben musste, wenn er in der Prüfung so brillieren konnte, ohne jemals seine Vorlesung besucht zu haben.

Am Anfang standen die Farben – „Ehrlich färbt am längsten“

◆ Schon zu Studienzeiten hegte Ehrlich den Wunsch, sich mit Farbstoffen und ihrem Verhalten gegenüber biologischen Systemen zu beschäftigen. Der Anstoß dazu dürfte von seinem berühmten Vetter Carl Weigert gekommen sein, dem es als

Abb. 1.
Paul Ehrlich, der „Meister des Reagenzglasversuchs“, in seinem Labor.

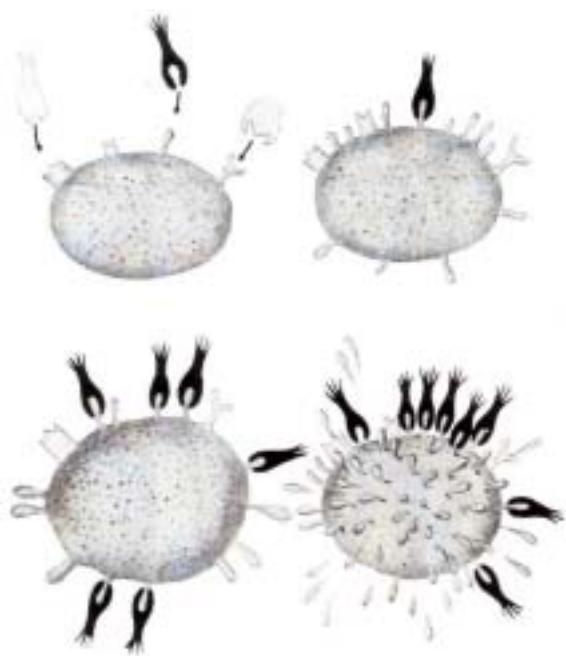


Abb. 2. Skizze Ehrlichs zur Darstellung seiner Rezeptortheorie der Antikörperbildung. Die verschiedenen Formen sollen unterschiedliche Spezifitäten der Rezeptoren darstellen. Nach Bindung der Antigene an die zugehörigen Rezeptoren (Antikörper) findet eine Vervielfältigung und Ausstülpung neuer Rezeptoren statt.

erstem gelang, Bakterien in tierischem Gewebe zu färben. „Ehrlich färbt am längsten“ hieß es bald bei seinen Studienkollegen, die ihn gerne hänselten, wenn er mal wieder viel länger als alle anderen im Labor blieb und mit Farben „spielte“. Freilich konnten sie nicht ahnen, dass diese Versuche später die Grundlage für das wichtigste Gedankengebäude der Pharmakologie, das Rezeptorkonzept, werden würden. Und es nimmt dann auch nicht Wunder, dass Ehr-

lich während seines Studiums die Mastzellen entdeckte.

An der Berliner Charité hatte er als junger Arzt zunächst das Glück, in Theodor Frerichs einen Förderer zu finden, der ihm den nötigen Freiraum für seine Experimente ließ. Als Frerichs jedoch unerwartet starb und sein Nachfolger keine Sonderregelungen erlaubte, erging es Ehrlich wie vielen Ärzten heute, die ihre Forschungen in der Freizeit, am Wochenende und oft ohne Unterstützung durchführen müssen. Ehrlich schaffte den Spagat zwischen klinischer Routine und Forschung nicht mehr und musste sich mehr oder weniger freiwillig aus der Klinik zurückziehen.

Daraufhin ging Ehrlich zu Robert Koch, dessen zunächst in der Praxis nicht sehr erfolgreiche mikroskopische Nachweise des Tuberkelbazillus er durch Erhitzen und andere Veränderungen so perfektionierte, dass auch der praktische Arzt sie anwenden konnte.

Die Rezeptortheorie von Paul Ehrlich

◆ Ehrlichs große Liebe zur Chemie kam ihm immer wieder entgegen, wenn er sich mit neuen Konzepten beschäftigte. Auch der Leitsatz seiner Rezeptortheorie: „Corpora non agunt nisi fixata“ war aus der Chemie abgeleitet, wo galt, dass „Corpora non agunt nisi liquida“. Während also in der Chemie im Allgemeinen

nur gelöste Stoffe reagieren können, können im Körper nur solche Stoffe eine Wirkung verursachen, die auch an Leitstrukturen gebunden werden. (Abbildung 2)

Der Leitsatz „Corpora non agunt nisi fixata“ und seine grundlegenden Arbeiten in der Immunologie, für die er 1908 den Nobelpreis erhielt, sind vielleicht die Leistungen, die Ehrlich unsterblich machen.

Schon früh formulierte Ehrlich, dass Substanzen, die Parasiten abtöten sollen, dies nur erreichen können, wenn sie eine bestimmte Affinität zu Strukturen in den Parasitenzellen haben und deshalb in den Parasiten fixiert werden. Er bezeichnete solche Substanzen als „parasitotrop“. In Ehrlichs Terminologie wurde dann bald auch der Begriff „organotrop“ eingeführt, der beschreiben sollte, dass solche chemotherapeutischen Agenzen natürlich nicht nur eine Affinität zu den Parasitenzellen haben, sondern auch zu den menschlichen Zellen. Daraus entwickelte er auch den weiteren Leit- und Grundsatz der Pharmakologie, dass es anzustreben wäre, selektive Agenzen zu finden, die eine hohe Affinität zu Strukturen im Parasiten haben und dort toxisch wirken, bei minimaler Belastung des tierischen oder menschlichen Organismus.

Im Zusammenhang mit dieser gewünschten selektiven Wirkung steht auch der Begriff der „Zauberkugel“, den Ehrlich zunächst für seine ersten chemotherapeutischen Substanzen. Für einen Menschen, der schon in jungen Jahren ein sehr gut entwickeltes dreidimensionales Vorstellungsvermögen für chemische Substanzen besaß, sollte die Verwendung des Begriffes „Zauberkugeln“ auch ausdrücken, dass das „Erschaffen“ von „Zauberkugeln“ in jener Zeit fast noch an Zauberei grenzte. Ins Englische übersetzt, wird der Begriff „Magic Bullets“ heute als Synonym für Substanzen, die eine neue Therapie oder Therapierichtung eingeleitet haben oder, kommerziell gesehen, für „Blockbuster-Substanzen“ verwendet.

Darüber hinaus prägte Ehrlich

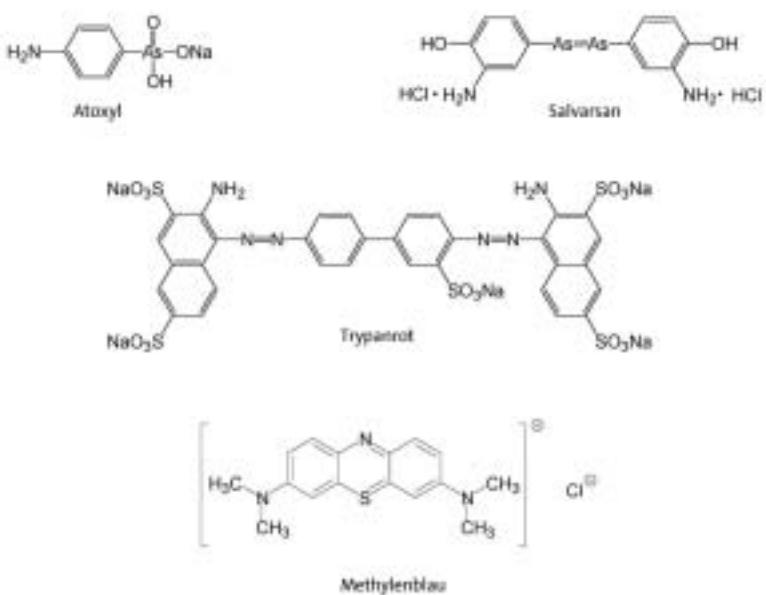


Abb. 3. Formeln von Atoxyl, Salvarsan, Trypanrot und Methylenblau.

den Begriff des „chemotherapeutischen Index“. Dieser war als Verhältnis der höchsten Dosis, die vom Organismus ohne Schädigung vertragen wird (*Dosis maxima tolerata*) zur geringsten sicher heilenden Dosis (*Dosis minima curativa*) definiert. Heute nennen wir diese Kenngröße allgemein „therapeutische Breite“, ein Maß für die Sicherheit zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung von Arzneistoffen.

Bei der Entwicklung seiner Rezeptortheorie stützte sich Paul Ehrlich, wie er selbst erwähnte, ebenso auf die Arbeiten von Emil Fischer, der Enzym-Substrat-Reaktionen sein Schlüssel-Schloss-Prinzip zugrundelegte. Von John Langley, der etwa zur gleichen Zeit seine Rezeptortheorie entwickelte, war Ehrlich dagegen völlig unbeeinflusst. Er kam aufgrund seiner chemotherapeutischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass es Rezeptoren geben müsse, während sich Langley als Physiologe

mit dem autonomen Nervensystem und den Sekretionsprozessen in diesem beschäftigt hatte. Beide gelten heute als Väter des Rezeptorkonzeptes, das einige Jahrzehnte später von Ahlquist perfektioniert wurde.

Ehrlichs Weg zur Chemotherapie

◆ Schon 1891 versuchte Ehrlich, die Farbstoffe nicht nur in der Hämatologie, sondern auch in der klinisch-therapeutischen Medizin einzusetzen. Seine Idee war einfach: Stoffe, die bestimmte Strukturen im Organismus anfärben können, also Affinitäten zu diesen haben, müssen dort auch eine Wirkung verursachen können. Hier wird deutlich, dass die Entwicklung der Chemotherapie und des Rezeptorkonzeptes als zwei Seiten der gleichen Medaille aufzufassen sind und nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können.

Methylenblau (Abbildung 3) erwies sich in Versuchen zwar als

◆ Weltkonferenz zu Ehren Paul Ehrlichs mit Chemiker- und Doktorandenprogramm

Vom 9. bis 11. September widmet sich die „World Conference on Dosing of Antiinfectives – Dosing the Magic Bullets“ in Nürnberg dem Werk Paul Ehrlichs. In das wissenschaftliche Programm dieser Konferenz wurden weitere Ehrlich-Symposien aufgenommen, welche die vielseitigen Arbeitsgebiete Ehrlichs sowie den heutigen Stand der Wissenschaft darstellen werden.

Der wissenschaftliche Teil der Konferenz ermöglicht, sich über Antibiotika, antivirale Substanzen, antineoplastische Chemotherapie sowie die Blut-Hirn-Schranke und vieles mehr auf den neuesten Stand bringen zu lassen und aktuelle Forschungsergebnisse auszutauschen.

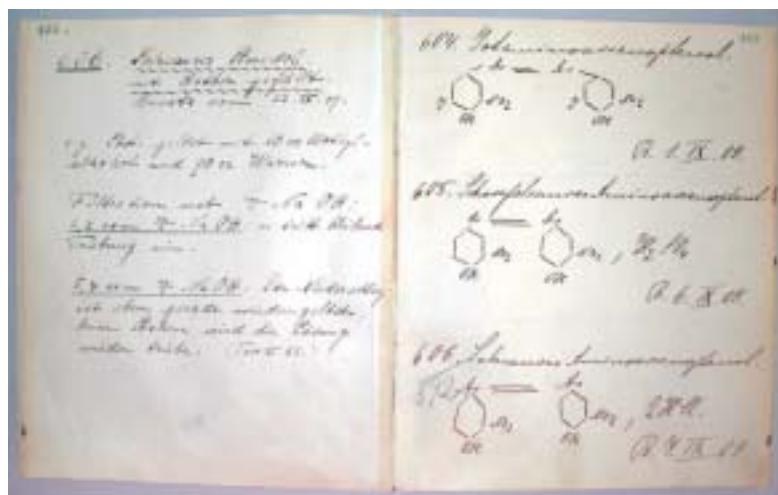
Für Doktoranden der Chemie stehen 25 reservierte Plätze für Vorkonferenz-Workshops am 7. und 8. September und die Tutor-Betreuung während der Hauptkon-

ferenz vom 9. bis 11. September zur Verfügung. Doktoranden haben dort die Chance, in die Grundlagen der Pharmakologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eingeführt zu werden. Die Dozenten für die Vorkonferenz-Workshops sind Chemiker, Pharmazeuten, Physiker und Computerwissenschaftler. Außerdem wird ein praxisnaher Kurs zu bioanalytischen Labortechniken wie HPLC, LC-MS/MS, Kapillarelektrophorese, Mikrodialyse, Proteinbindung und Messung der Gewebekonzentrationen von Arzneistoffen angeboten.

Nach diesen Vorkonferenz-Workshops werden mehrere Tutor-Professoren die frisch erlernten Kenntnisse jeweils im Anschluss an die Hauptvorträge vom 9. bis 11. September mit den Doktoranden diskutieren. Details zum Doktoranden-Programm sind unter www.ehrlich2004.org zu finden.

Fritz Sörgel
Kongresspräsident, Nürnberg
Tel. 0911/518290
Fax 0911/5182920
E-Mail ibmp@osn.de

Abb. 4.
Protokoll Paul Ehrlichs zur Entwicklung des Salvarsan:
von Substanz 604 bis Substanz 606.



wirksam, war aber insgesamt doch nicht für den klinischen Einsatz geeignet. Interessanterweise ist es jetzt wegen zunehmender Resistenzen gegen die gängigen Malariamittel wieder aktuell und bei der vom 9. bis 11. September 2004 in Nürnberg stattfindenden „World Conference on Dosing of Antiinfectives – Dosing the Magic Bullets“ (nähere Informationen siehe diese *Nachrichten*, S. 852 und Kasten auf S.779) wird die auch von der Bill-Gates-Stiftung unterstützte Organisation „Medicines for Malaria Venture“ Untersuchungen mit Methylenblau vorstellen.

Entscheidend für die weitere Entwicklung der Chemotherapie mit Farbstoffen war im Jahr 1904 eine Publikation von Ehrlich und Shiga zur Wirkung des Trypanrots (Abbildung 3). Die Bedeutung dieser Arbeiten liegt natürlich vor allem in ihrem prinzipiellen Charakter und der Ausbildung entsprechender experimenteller Techniken, aber auch in der späteren Weiterentwicklung des

Abb. 5.
In „Ehrlichs Farben“ blau (Methylenblau), rot (Trypanrot) und gelb (Salvarsan) eingefärbte Tulpenblüte.



Trypanrots zum Suramin, das heute noch gegen die Schlafkrankheit eingesetzt wird.

Den größten Schritt in der Chemotherapie konnte Ehrlich allerdings erst machen, als 1906 in Frankfurt, im Rahmen einer Stiftung von Franziska Speyer zu Ehren ihres Mannes, das Georg-Speyer-Haus eingeweiht wurde. Ehrlich hatte die Witwe davon überzeugt, dass es sinnvoll wäre, für die Entwicklung der Chemotherapie eine solche Stiftung zu gründen. Anekdotisch wird berichtet, dass Ehrlich – wie immer wenn er seine Konzepte vortrug – in Gedanken versunken war und sein Prinzip der Chemotherapie auf die Tischdecke des vornehmen Hauses Speyer malte. Dies störte Frau Speyer im Gegensatz zu vielen anderen Zeitgenossen, die Ehrlichs Mitteilungswut z.B. auf Postkarten, Manschetten und Hemden akzeptieren mussten, offensichtlich nicht.

Atoxyl – Grundstoff und „Zündstoff“

◆ Der Weg Ehrlichs zum Arsphenamin (Salvarsan) war ein Weg des klaren chemischen Konzepts. Daher müsste man die Anfänge seiner Chemotherapie in das Jahr 1863 legen, als Antoine Béchamp eine organische Arsenverbindung synthetisierte, die wegen der im Vergleich mit Arsentrioxid geringeren Toxizität als „Atoxyl“ (atoxisch) bezeichnet wurde (Abbildung 3). Im Jahre 1905 konnten Anton Breinl und Harold

Wolferstan Thomas beobachteten, dass Atoxyl Trypanosomen abtötet. Lange ging die wissenschaftliche Welt davon aus, Atoxyl sei ein „meta-Arsensäureanilid“; auch Ehrlich war anfangs dieser Meinung. Es ist der Verdienst des früheren Industriechemikers Alfred Bertheim, der 1906 zu Ehrlich ins Georg-Speyer-Haus kam, dass Ehrlich Versuche zur Reaktivität des Atoxyls anstellte. Schnell wurde klar, dass Atoxyl eine freie Aminogruppe haben müsse, weil es diazotiert werden konnte. Nun gab es auch in Ehrlichs Labor eine heftige Auseinandersetzung, im Zuge derer der Arzt Ehrlich zwei seiner Chemiker kurzerhand entließ, weil diese entgegen seiner Autorität die „neue“ chemische Struktur anzweifelten. Bertheim, der auch mit Ehrlich über die Struktur im Streit lag, blieb aber im Georg-Speyer-Haus und hat ganz sicher Entscheidendes zu Ehrlichs großem Erfolg mit Salvarsan beigetragen. Das Atoxyl stellte sich so als Natriumsalz einer *para*-Aminophenylarsinsäure (Arsanilsäure) heraus und war damit eine gute Ausgangssubstanz, die sich in die unterschiedlichsten Richtungen derivatisieren ließ. Für den Arzt Ehrlich war sie hervorragend dazu geeignet, seinen Mitarbeitern täglich neue Vorstellungen zu geben, was man mit diesem Molekül noch machen könnte. Dabei ging er aber niemals konzeptlos vor, sondern baute immer auf vorhergehende Versuche zur Aktivität auf und dokumentierte alle Experimente gewissenhaft (Abbildung 4). Er hatte bei allen seinen Arbeiten immer eine Vision, und, wie vor kurzem ein Medizinhistoriker schrieb, auch einen „Masterplan“ vor Augen.

Die Entdeckung der „Zauberkugel“: Salvarsan

◆ Unter den vielen Verbindungen, die Ehrlich ab 1906 synthetisieren und testen ließ, waren viele zwar aktiv gegen Trypanosomen – Arsenophenylglycin war auch im Tierversuch erfolgreich –, es erlangte aber keine davon klinische Bedeutung. Von 1906 bis 1908 arbeitete Ehrlich

ausschließlich an trypanoziden Verbindungen und deutete nur gelegentlich eine mögliche Querverbindung zur Behandlung der Syphilis an. Dabei verglich er aber die jeweiligen Erreger, Spirochäten und Trypanosomen, in einer Weise, die aus heutiger Sicht nicht vertretbar ist, da es sich um zwei völlig unterschiedliche Spezies handelt.

Der Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*, war erst 1905 vom Berliner Wissenschaftler Fritz Schaudinn entdeckt worden. Der Japaner Sachahiro Hata arbeitete ab 1908 bei Ehrlich und brachte ein Syphilis-Modell am Kaninchen mit. Nach Synthese und Testung von Tausenden von Verbindungen wurde schließlich 1909 „Präparat 606“, das Arsphenamin (Salvarsan, Abbildung 3) als sehr wirksames Mittel gegen Syphilis entdeckt. Salvarsan wurde sehr schnell als „Zauberkugel“ zum Wundermittel in der Behandlung dieser „Geißel der Menschheit“.

Leider stellten sich mit dem Erfolg auch Neid und Missgunst ein, und manche Kollegen Ehrlichs versuchten, das Salvarsan in Misskredit zu bringen. Diese Kontroversen, die auch „Salvarsan-Krieg“ genannt werden, beeinträchtigten ihn gesundheitlich sehr. Dazu kam seine Unart, bis zu 25 Zigarren am Tag zu rauchen, so dass er früh, am 20. August 1915, in Bad Homburg im Alter von 61 Jahren starb.

Ein Erfolgsgarant: Ehrlichs Zusammenarbeit mit der Industrie

◆ Gerade Ehrlichs Beispiel zeigt, wie wichtig die Zusammenarbeit zwischen Industrie und außerindustrieller Forschung damals wie heute war und ist. Ohne die Entwicklungen der seinerzeit in Deutschland entstehenden Farbstoffindustrie wären Ehrlichs Erfolge undenkbar. Es scheint eine Ironie des Schicksals zu sein, dass gerade vor kurzem über das Schicksal der damaligen Farbwerke Hoechst, später Hoechst AG, dann Aventis und jetzt Sanofi-Synthelabo wieder diskutiert wurde – eine Firma, die sicher einen nicht unerheblichen Teil ihres Ansehens in der

Medizin durch den Vertrieb von Ehrlichs Salvarsan erlangte. Wer wird sich in diesem Konzern noch an die erfolgreichen Zeiten der deutschen pharmazeutischen Industrie erinnern?

Paul Ehrlich – ein vielseitiger Wissenschaftler

◆ Paul Ehrlich war Vorreiter auf vielen verschiedenen Gebieten. Ende des 19. Jahrhunderts konzentrierte er sich besonders auf seine immunologischen Arbeiten, die auch unter modernen Gesichtspunkten noch richtungweisend sind und für die er zusammen mit Elia Metschnikow 1908 den Nobelpreis erhielt. Er arbeitete z.B. mit Emil von Behring zusammen, der als Mitarbeiter von Koch schon um 1890 die Serumtherapie entwickelt hatte. Erst mit Ehrlichs Hilfe aber konnte der sehr geschäftstüchtige von Behring ausreichend gut und zuverlässig wirkende Ampullen des Diphtherieserums herstellen, das sofort nach seiner ersten Testung spektakuläre Erfolge erzielte. Von Behring erhielt dafür im Jahr 1901 den ersten Nobelpreis für Medizin oder Physiologie alleine. Neben seinen anderen Arbeiten leitete Ehrlich das Institut für die Standardisierung von Impfstoffen in Frankfurt. Es war ja auch sein Verdienst, das Thema der Standardisierung von Impfstoffen überhaupt eingeführt zu haben.

Im Zuge seiner hämatologischen und chemotherapeutischen Arbeiten beschrieb Ehrlich sehr früh das Gebiet in der Pharmakologie, das der deutsche Pädiater Hartmut Dost 1953 Pharmakokinetik nannte, also den Stoffwechsel von Arzneimitteln im Körper. Ausgehend z. B. von Beobachtungen, dass sich Nervenenden mit Methylenblau anfärben lassen, entwickelte er mit Edwin Goldman zusammen Versuche, die zum ersten Mal die Blut-Hirn-Schranke im lebenden Organismus beschrieben. Für die Pharmakokinetik stellte Ehrlich fest, dass Lipophilie und Hydrophilie, Säure- und Baseneigenschaften über das Verhalten eines Stoffes im Körper entscheiden, in Analogie zum Stas-Otto-Trennungs-

Das methylenblau ist ein
 neutroper Körper, d.h. ein solcher, welcher nur lebendem Material
 Verarbeitungsermischung hat, dieselbe führt und auch therapeutisch beeinflusst. Der Eintritt salzbildender Gruppen, wie des hydroxyl's und NH₂, ändert diese Funktion sehr
 leicht wie ganz auf. Es ist daher wahrscheinlich, dass der
 Eintritt mehr indifferenter, genauer die Bindungsverhältnisse
 des Methylen weniger beeinflussenden Gruppen, die Wirkungs-
 handeigenschaft nicht ändert wird. So glaube ich, dass ein
 cyan methylenblau nur verhältnismäßig wirken und dabei eine weit
 stärkere physiologische Wirkung ausüben wird als das
 methylenblau. Vielleicht auch wäre ein solcher Körper
 therapeutisch von grosser Wirkung.

Abb. 6.
Ausschnitte aus einem Brief Ehrlichs mit unbekanntem Datum, in dem er zum ersten Mal ein Carrier-System konzipierte („Lastwagen“).

gang, der gerne in der Pharmazie zur Trennung von arzneilichen Stoffgemischen durch Flüssig-flüssig-Extraktion verwendet wird.

Das Ehrlichsche Prinzip der selektiven Anfärbung von bestimmten Strukturen oder Zellen im Organismus kann sogar zum künstlerischen Experimentieren ausgenutzt werden. So zeigt Abbildung 5 auf S. 780 eine durch Dreiteilung des Stängels und Verwendung von Farbstoff-Lösungen statt Wasser dreifarbig eingefärbte Tulpenblüte, an der man auch erkennen kann, dass die Farbstoffe unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Strukturen der Blütenblätter haben. Dieser Versuch eignet sich hervorragend dazu, an Schulen das Interesse für Chemie zu wecken.

Ehrlich konnte im Jahr 1908 in einem Vortrag vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft z. B. auch zeigen, dass es Stoffe gibt, die erst im Körper in ihre aktive Form umgewandelt werden. So kommt Ehrlich sicher auch der Verdienst zu, als erster über „Prodrugs“ nachgedacht zu haben. Ebenso war er der Erste, der über Carrier-Systeme schrieb, die er seinerzeit als „Lastwagen“ bezeichnete, mit denen man z.B. auf Methylenblau-Basis chemische Agenzen in die Zelle schaffen könne (Abbildung 6).

Bei seiner Beschäftigung mit Farbstoffen perfektionierte Ehrlich die unterschiedlichsten hämatologischen Verfahren und „erfand“ dann auch „Ehrlichs Reagenz“, das heute noch verwendet wird und in der pharmazeutischen Chemie für Dimethylaminobenzaldehyd in salzsaurer Lösung steht. Es dient dem Nachweis primärer Aminogruppen wie in Am-

phetamin, Hydrazin oder in Sulfonamiden, also auch der Identifizierung von Arzneistoffen. Außerdem kann Dimethylaminobenzaldehyd mit Pyrrol- oder Indolderivaten, z. B. Lysergalkaloiden, zu Cyaninfarbstoffen reagieren; letztere Umsetzung ist unter dem Namen Van-Urk-Reaktion bekannt. Den Mediziner hinter Ehrlichs Reagenz erkennt man wohl eher beim Nachweis von Porphobilinogen im Harn. Porphobilinogen weist eine primäre Aminogruppe auf und gibt deshalb mit Ehrlichs Reagenz eine rote Farbe (Watson-Schwartz- oder Hoesch-Test). Leberkranke scheiden bei hepatischer Porphyrie die Vorstufe des Urobilinogen vermehrt aus.

Verhinderter Nobelpreisträger für Chemie?

◆ Die inzwischen teilweise öffentlich verfügbaren Archive des Nobel-instituts zeigen, dass Ehrlich, wäre er nicht so früh gestorben, zusammen mit seinem treuen Mitarbeiter Hata auch den Nobelpreis für Chemie für die Entdeckung des Salvarsans erhalten hätte. Der Weg Ehrlichs zu seinem großen „Magic Bullet“ war ein Weg, der nur möglich war, weil Ehrlich im innersten seines Herzens Chemiker war und immer chemisch



Fritz Sörgel ist Gründer und Leiter des Institutes für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung in Nürnberg-Heroldsberg. Er hat Pharmazie und Medizin studiert. Er leitet die AG Pharmakinetik und Pharmakodynamik der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und ist Herausgeber der Fachzeitschrift *Cancer Therapy*.



Cornelia Landersdorfer, geb. 1977, studierte von 1996 bis 2001 Pharmazie an der Universität Regensburg. Nach einem praktischen Jahr am Charing Cross Hospital, London, erfolgte 2002 die Approbation als Apothekerin. Derzeit promoviert sie auf dem Gebiet der Pharmakokinetik.

dachte. „Chemisch zielen lernen“ war seine Devise, und diese gab er auch in seinem bereits erwähnten Vortrag den Chemikern mit auf den Weg, die ihn schon am 13. Februar 1902 zum Ausschussmitglied ernannten und ihm dann am 28. April 1913 die Ehrenmitgliedschaft in der Deutschen Gesellschaft für Chemie (Vorgängerorganisation der GDCh) verliehen. Weitsichtige Funktionäre hatte diese Gesellschaft also schon damals!

Die Autoren bedanken sich beim Rockefeller Archive Center, Sleepy Hollow, New York, USA, und besonders bei seinem Leiter Darwin Stapleton für die freundliche Überlassung von Archivmaterial in Kopie. Für das Bildmaterial danken wir Aventis-Behring, Frankfurt-Höchst, dem Paul-Ehrlich-Institut, Langen, und dem Georg-Speyer-Haus, Frankfurt/Main.

Fritz Sörgel, Cornelia Landersdorfer,
 Jürgen Bulitta
 IBMP – Institut für Biomedizinische
 und Pharmazeutische Forschung
 Nürnberg-Heroldsberg
 ibmp@osn.de

Bernhard Keppler
 Institut für Anorganische Chemie
 Universität Wien
 bernhard.keppler@ap.univie.ac.at



Jürgen Bulitta, Jahrgang 1979, studierte von 1999–2003 Chemie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Seit 1997 beschäftigte er sich mit Pharmakokinetik. Im Jahre 1998 war er jüngster Redner zur 90-jährigen Wiederkehr der Nobelpreisverleihung an Paul Ehrlich. Derzeit promoviert er auf dem Gebiet der Pharmakokinetik.



Bernhard Keppler ist Vorstand des Institutes für Anorganische Chemie der Universität Wien. Er studierte Chemie und Medizin in Heidelberg. Sein Hauptarbeitsgebiet ist die Entwicklung tumorhemmender Wirkstoffe. Er ist Mitglied und Vorsitzender in zahlreichen wissenschaftlichen Gesellschaften.