

# Welche Berufsbezeichnung wird Ehrlichs Wirken gerecht?

Bemerkungen zu seinem 150. Geburtstag

Fritz Sörgel, Cornelia Landersdorfer, Nürnberg-Heroldsberg, und Ulrike Holzgrave, Würzburg

In dieser Übersicht sollen die großen Leistungen und Erfindungen Ehrlichs dargestellt werden. Den Nobelpreis hat er 1908 für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Immunologie erhalten. Sein gesamtes Werk umfasst aber auch herausragende und bahnbrechende Leistungen auf dem Gebiet der Hämatologie, der antineoplastischen und antiinfektiven Chemotherapie sowie der synthetischen und (bio)analytischen Chemie. Bis in die Details dieser Fächer hat Ehrlich viele neue Methoden und Wege beschrieben und eröffnet. Schließlich hat er auch das Rezeptorkonzept, heute die Grundlage pharmakologischen Denkens, entscheidend mitentwickelt. Ehrlich – ein vielfach begabter „Self-made-Man“ eben.

**Schlüsselwörter:** Paul Ehrlich, antiinfektive Chemotherapie, Rezeptortheorie, Salvarsan

*Chemother J 2004;13:157-65.*

Schlägt man in Enzyklopädiën oder im Internet bei Paul Ehrlich nach, kommt bei den Angaben zu seinem Beruf Interessantes zum Vorschein. Ein Mann mit vielen Berufen war er offensichtlich: Serologe, Pharmakologe, Immunologe, Biologe soll er gewesen sein. Und dabei war er ganz einfach nur Arzt. Aber alle die, die ihn zum Serologen oder Biologen machten, hatten ihren Grund; Ehrlich war vielseitig, das Berufsbild des Arztes, gerade zur damaligen Zeit, war viel zu eng, um seinen zahlreichen Forschungsinteressen gerecht zu werden. Ehrlich wurde im Laufe seines Berufslebens zu einer Art *Self-made-Man*. Welche Wissenschaft er auch immer brauchte – er eignete sie sich autodidaktisch durch Lesen der Literatur und großes experimentelles Geschick schnell an. So auch die Kenntnisse des Chemikers, denn wie wären sonst seine Farbstudien, die zur genialen Seitenkettentheorie führten, oder die erste systematische Suche nach einem Chemotherapeutikum zu erklären gewesen. Die Deutsche Gesellschaft für Chemie, Vorgängerorganisation der heutigen Gesellschaft Deutscher Chemiker, verlieh ihm deshalb auch die Ehrenmitgliedschaft, worauf Ehrlich zeitlebens sehr stolz war. Er fühlte sich auch mehr als Chemiker denn als Arzt. Unterlagen im Archiv der Nobelstiftung scheinen auch

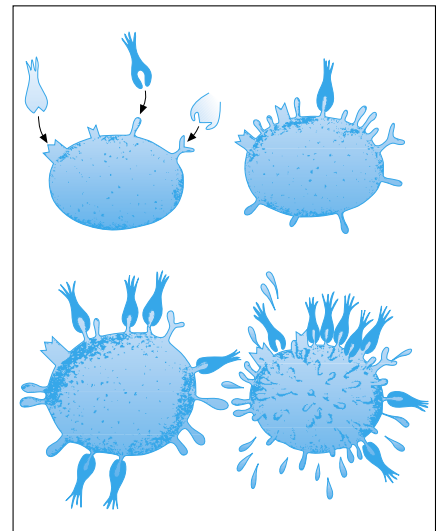
zu belegen, dass Ehrlich, wäre er nicht so früh gestorben, zusammen mit *Hata* den Nobelpreis für Chemie für seine „chemotherapeutischen“ Arbeiten bekommen hätte.

## Ehrlich als Pharmakologe

### Die Rezeptortheorie von Paul Ehrlich

Ehrlichs große Liebe zur Chemie kam ihm immer wieder entgegen, wenn er sich mit neuen Konzeptionen 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 (**Abb. 1**).

Schon früh formulierte Ehrlich, dass Substanzen, die Parasiten abtöten sollen, dies nur erreichen können, wenn sie eine bestimmte Affinität zu Strukturen in den Parasiten fixiert werden. Er bezeichnete solche Substanzen als „parasitotrop“. In Ehrlichs Terminologie wurde dann bald auch der Begriff „organotrop“



**Abb. 1.** 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.

eingeführt, der beschreiben sollte, dass solche chemotherapeutischen Agenzien 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 Agenzien zu finden, die eine hohe Affinität zu Strukturen im Parasiten haben und dort Toxizität verursachen, bei minimaler Belas-

### Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. Fritz Sörgel, IBMP – Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung, Paul-Ehrlich-Str. 19, 90562 Nürnberg-Heroldsberg, E-Mail: [ibmp@osn.de](mailto:ibmp@osn.de)

Cornelia Landersdorfer, Apothekerin, IBMP – Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung, Paul-Ehrlich-Str. 19, 90562 Nürnberg-Heroldsberg, E-Mail: [c.landorsdorfer@ibmp.net](mailto:c.landorsdorfer@ibmp.net)

Prof. Dr. Ulrike Holzgrave, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Am Hubland, 97074 Würzburg, E-Mail: [holzgrab@pharmazie.uni-wuerzburg.de](mailto:holzgrab@pharmazie.uni-wuerzburg.de)

tung des tierischen oder menschlichen Organismus.

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

Darüber hinaus prägte Ehrlich 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, auch auf die Arbeiten von Emil Fischer, der die Enzym-Substrat-Reaktionen als Schlüssel-Schloss-Prinzip erkannt hatte. 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 Rezeptorkonzepts, das einige Jahrzehnte später von *Ahlquist* perfektioniert wurde.

### Die Entwicklung der Chemotherapie und von Antiinfektiva – Ehrlichs Weg zum Salvarsan und die Diskussion über das Atoxyl

Ehrlichs Weg hin zum ersten Chemotherapeutikum, dem Salvarsan, kann durchaus auch im Sinne eines lang gehegten „Masterplans“ betrachtet werden, eben-

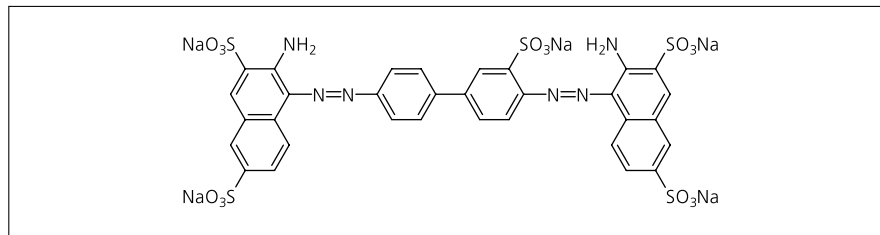


Abb. 2a. Trypanrot

so wie seine bahnbrechenden Arbeiten, die zur Entwicklung des Rezeptorkonzepts führten. Dabei kann nicht deutlich genug darauf hingewiesen werden, dass die Entwicklung der Chemotherapie und die Entwicklung des Rezeptorkonzepts zwei Seiten der gleichen Medaille waren. Ob nun die Rezeptortheorie ein „Nebenprodukt“ der Chemotherapie oder die Chemotherapie ein „Nebenprodukt“ der Rezeptortheorie Paul Ehrlichs war, lässt sich jedoch schwer entscheiden und bietet sicher ausreichend Gelegenheit für medizinhistorische Forschungen.

Am Anfang seiner Arbeiten, die zur Entwicklung der Chemotherapie führen sollten, hatte Ehrlich kein eigenes organisch-chemisches Labor zur Verfügung, das eigenständig Substanzen hätte synthetisieren können. Ehrlich war auf ihm leicht, oder manchmal auch weniger leicht, zugängliche Farbstoffe angewiesen, die ihm die ab der Mitte des 19. Jahrhunderts entstehende deutsche Farbenindustrie zur Verfügung stellte.

Das Methylenblau setzte Ehrlich bereits 1891 zur Bekämpfung der Malaria ein und erreichte damit tatsächlich eine Eindämmung des Fiebers. Ein entscheidendes Jahr für die weitere Entwicklung der Chemotherapie war dann auch 1904, als es Ehrlich und seinem Mitarbeiter Shiga zum ersten Mal gelang, mit Trypanosomen infizierte Mäuse zu heilen, indem sie den Farbstoff Trypanrot einsetzten (Abb. 2a). Durch keinen der bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Stoffe war so etwas jemals möglich gewesen, und es wird berichtet, dass dieses experimentelle Ergebnis im Ehrlich'schen Labor einen besonderen Eindruck hinterließ. Die Methode wurde dann auch „Farbentherapie“ genannt. Trypanrot selbst wurde klinisch kein Erfolg, doch die später durchgeführten Abwandlungen des Farbstoffes, insbesondere der Ersatz von Azogruppen durch Amidfunktionen, führten 1920 zum Suramin, das bis heute gegen die Schlafkrankheit eingesetzt wird.

Gewissermaßen als Meilenstein auf dem Weg zur Entdeckung des Salvarsans bezeichnete Ehrlich das Atoxyl, eine organische Arsenverbindung, die lange Zeit zur Behandlung der Schlafkrankheit und der Syphilis eingesetzt wurde. Die Substanz hatte jedoch gravierende Nachteile wie neurotoxische Nebenwirkungen und eine hohe Rezidivrate. Die Schlafkrankheit (syn. afrikanische Trypanosomiasis) kommt im tropischen Afrika vor, wird durch Trypanosomen (Parasiten aus der Gruppe der Protozoen) verursacht und durch die Tsetsefliege übertragen. Der Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*, ist dagegen ein Bakterium aus der Gruppe der Spirochäten.

Atoxyl wurde 1863 von *Antoine Béchamp* synthetisiert. Dass es gegen Trypanosomen wirkt, fanden *Breidl* und *Thomas* im Jahr 1905 heraus. Die chemische Struktur der Verbindung war jedoch lange umstritten. Ehrlich selbst konnte sich eine Reihe von Eigenschaften mit der ursprünglich veröffentlichten Formel nicht gut erklären und so wurde in seinem 1906 eröffneten Institut im Georg-Speyer-Haus auch intensiv an der Erforschung der korrekten chemischen Struktur gearbeitet. Dies führte eines Tages so weit, dass er, der ja Arzt war, am Ende einer Diskussion, bei der drei der beteiligten Chemiker nicht seiner Meinung waren, diese kurzerhand entließ beziehungsweise ihnen eine kurze Bedenkzeit gab, um ihre Meinung zu revidieren. Zwei dieser Chemiker verließen daraufhin das Institut. Nur *Alfred Bertheim*, der später bei der Entwicklung des Salvarsans und auch bei sonstigen chemischen Arbeiten im Georg-Speyer-Haus sehr wichtig wurde, kam reumütig zurück und arbeitete mit der Struktur weiter, die Ehrlich angegeben hatte. So stellte sich das vermeintliche „meta-Arsensäureanilid“ als Natriumsalz einer *para*-Aminophenylarsinsäure (Arsanilsäure) heraus (Abb. 2b). Diese Ereignisse zeigten deutlich, dass der Arzt Paul Ehrlich schon längst zum „Vollblutchemiker“ geworden war, aber

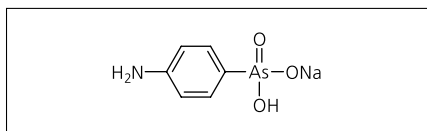


Abb. 2b. Atoxyl

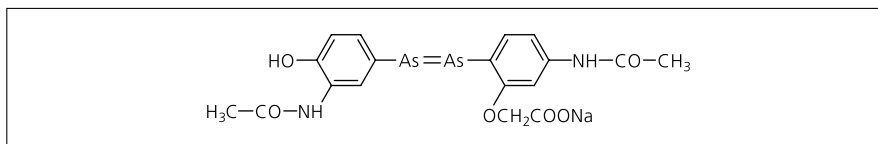


Abb. 2e. Solusalvarsan

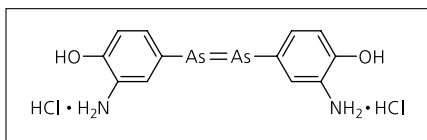


Abb. 2c. Salvarsan (Arsphenamin)

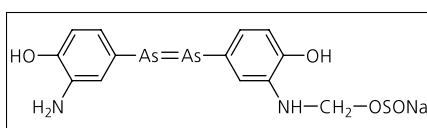


Abb. 2d. Neosalvarsan

auch, dass es zumindest nicht nur höchst innovative und visionäre Chemiker im Ehrlich'schen Institut gab.

Da die tatsächliche Struktur des Atoxyls nun im Gegensatz zu der vorher angenommenen eine vielversprechende Grundlage für weitere Forschungen darstellte, wurden im Ehrlich'schen Labor viele Modifikationen des Moleküls synthetisiert und getestet, bis im Jahr 1909 schließlich Ehrlichs japanischer Mitarbeiter Hata die Substanz „606“, das Salvarsan (Arsphenamin, **Abb. 2c**), als sehr wirksames Mittel gegen die Syphilis entdeckte. Der Ersatz der N=N-Gruppe in den Azofarbstoffen durch das giftige Arsen, das sich bei der Behandlung der Schlafkrankheit bewährt hatte, kann möglicherweise auch als erstes rationales Drug-Design verstanden werden.

Es gibt nicht wenige Historiker, die behaupten, die Euphorie, die Ehrlichs Salvarsan auslöste, wäre größer gewesen als diejenige nach der Entdeckung des aus heutiger Sicht geradezu als Synonym aller Arzneimittel betrachteten Penicillins. Schließlich galt die Syphilis vor 100 Jahren neben der Tuberkulose und dem Alkohol als die „dritte Geißel der Menschheit“.

Salvarsan wurde jedoch nicht nur zur Behandlung der Syphilis getestet. Weitere positive Ergebnisse wurden bei der klinischen Erprobung von Salvarsan gegen Malaria, Yaws (syn. Frambösie, *Framboesia tropica*, Himbeerpocken; eine syphilisähnliche Hautkrankheit, die durch *Treponema pertenue* ausgelöst wird und nur in den Tropen vorkommt), Lepra, Maliasmus (syn. Malleus, Rotz; eine Infektionskrankheit bei Tieren, die

durch *Pseudomonas mallei* verursacht wird und auf den Menschen übertragbar ist) und perniziöser Anämie (Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangelanämie) erzielt. Außer gegen die Frambösie wurde Salvarsan aber gegen diese Krankheiten nicht routinemäßig zur Therapie verwendet.

Was Ehrlich nicht ahnen konnte und was erst in diesen Tagen einer Erklärung zugeführt wird, ist die genaue chemische Struktur des Salvarsans. Nach der Diskussion um das Atoxyl ist es fast eine Ironie des Schicksals, dass auch die Struktur des Salvarsans umstritten ist.

### Wichtige chemische Verbindungen im Leben Paul Ehrlichs und Salvarsan-Nachfolgeprodukte

Die Entwicklung des Salvarsans war freilich nicht schon das Ende der „Arsphenamine“. Neben den Schwierigkeiten bei der Herstellung stellte sich schon sehr früh nach Beginn der Therapie mit Salvarsan heraus, dass besonders die intramuskuläre und die subkutane Verabreichung mit einer Reihe von lokalen Nebenwirkungen verbunden waren. Auch die im Allgemeinen bevorzugte intravenöse Applikation der stark alkalischen Lösung rief gelegentlich Venenschädigungen hervor. Die Notwendigkeit, nach leichter applizierbaren und besser verträglichen Verbindungen zu suchen, hat unter anderem zu den in **Abbildung 2d und 2e** gezeigten Arsenobenzolen geführt. Die Löslichkeitsverbesserung erfolgte dabei durch Einführung saurer Funktionen mit der Möglichkeit zur Bildung eines Natriumsalzes.

Im Jahr 1912 wurde *Neosalvarsan* („Präparat 914“), ein Sulfinsäurederivat, hergestellt. Weil die Substanz bereits als Salz vorlag, war die Zubereitung der Arzneiform natürlich sehr viel einfacher als beim Salvarsan. Vor der Verabreichung musste der Arzneistoff nur noch in frisch destilliertem Wasser oder hypotoner Kochsalzlösung aufgelöst werden. Da Neosalvarsan in Wasser eine neutrale Lösung ergibt, konnte es, im Gegensatz zum Salvarsan, sowohl intravenös als auch intramuskulär problemlos verabreicht werden.

Besonders bei der intramuskulären Applikation hat sich, wie der Name schon nahe legt, das *Myosalvarsan*, ein leicht wasserlösliches Sulfonsäurederivat, bewährt. Eine weitere Verbesserung gegenüber dem Neosalvarsan brachte das *Solusalvarsan*, ein asymmetrisches Arsenobenzol, das ebenfalls intramuskulär anwendbar war. Es konnte nämlich als stabile, wässrig-neutrale Lösung in den Handel gebracht werden.

*Spirotrypan* schließlich wurde mit dem Ziel der Wirkungsverbesserung synthetisiert. Tatsächlich wirkte es auch gegen Salvarsan-resistente Stämme von *Trypanosoma brucei*, dem Erreger der Schlafkrankheit. Dieses letzte in der langen Reihe der klinisch erprobten Arsenobenzole wurde auch als das am besten verträgliche bezeichnet.

### Ehrlichs Arbeiten als Grundlage für weitere Chemotherapeutika

Zu den vielen Entwicklungen, die sich aus Ehrlichs Arbeiten in Frankfurt ergaben, muss sicher auch das Trypaflavin, ein Acridin-Farbstoff gezählt werden. Dessen Wirkung gegen Trypanosomen wurde 1912 von Ehrlich und *Benda*, seine antibakterielle Wirkung ein Jahr später von Dr. *Carl Browning*, einem ehemaligen Mitarbeiter Ehrlichs, gefunden. Browning spielte eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung Acridin-basierter Chemotherapeutika. Trypaflavin hat zwar heute in der Medizin keine große Bedeutung mehr, wird aber in Teilbereichen (z. B. bei der Bekämpfung von Algen in Fischaquarien) noch als Antiseptikum verwendet.

Auch *Prontosil rubrum*, das *Gerhard Domagk* 1932 herstellte, und dessen Entwicklung ähnlich wie die des Salvarsans große Begeisterung in der Medizin auslöste, kann durchaus auf Arbeiten Ehrlichs zurückgeführt werden. Allerdings hatte Ehrlich die Ausgangssubstanz Sulfanilsäure in den 80er Jahren des 19. Jahrhunderts nicht weiter verfolgt, obwohl er von ihrer Wirkung überzeugt war. Es ist schwer zu entscheiden, ob die erforderlichen Derivatisierungen der Sulfanilsäure, die bei Domagk später zu dem großen Erfolg mit



Prontosil rubrum führten, im damaligen Ehrlich-Labor schon möglich gewesen wären. Man muss wohl eher davon ausgehen, dass Derivate der Sulfanilsäure, wenn überhaupt, wohl erst im Georg-Speyer-Haus entdeckt worden wären, wo man sich der systematischen chemischen Forschung nach neuen Wirkstoffen besonders widmete.

### Resistenzentwicklung gegen Chemotherapeutika

Ehrlich war auch der Erste, der das Problem der Resistenz von Erregern gegenüber Chemotherapeutika beschrieb. Erreger, die resistent gegen ein bestimmtes Chemotherapeutikum waren, nannte er „arzneifest“. Bei seinen Untersuchungen mit Trypanrot erkannte er schnell, dass Trypanosomen während der Therapie resistent werden können, und auch deswegen propagierte er sehr stark die „Therapia sterilisans magna“, die davon ausgeht, dass eine Infektion mit einer einzigen, dafür aber umso wirksameren Injektion geheilt werden kann (Abb. 3). Auch heute werden wieder Forderungen laut, beim klinischen Einsatz von Antinfektiva eine möglichst hohe Anfangsdosis zu verwenden, um mit dieser auch Mutanten abzutöten, die möglicherweise sehr hohe minimale Hemmkonzentrationen besitzen und bei denen eine normale Dosis nicht zum Absterben des Erregers führen würde.

### Die Bedeutung von Ehrlichs Arbeiten für die deutsche chemische und pharmazeutische Industrie

Gerade die Erfolgsgeschichte von Paul Ehrlich spiegelt auch die Erfolgsgeschichte der deutschen Industrie und Wissenschaft im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts wider. So galt für Ehrlich die von Justus von Liebig 1842 gemachte Feststellung, dass Leben nicht ohne molekulare Reaktionen denkbar ist und die Lebensprozesse auch nicht verstanden werden können, wenn man die ihnen zugrunde liegenden chemischen Prozesse nicht versteht.

Die Bedeutung der Ehrlich'schen Arbeiten auch für die Entwicklung einer erfolgreichen deutschen pharmazeutischen Industrie kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Schon im Jahr 1911 wurden bei der Firma Hoechst 150 kg Salvarsan synthetisiert. Dieses Präparat trug erheblich zum Ruhm und internationalen Ansehen der Firma bei, immerhin war die „Hoechst AG“ in den

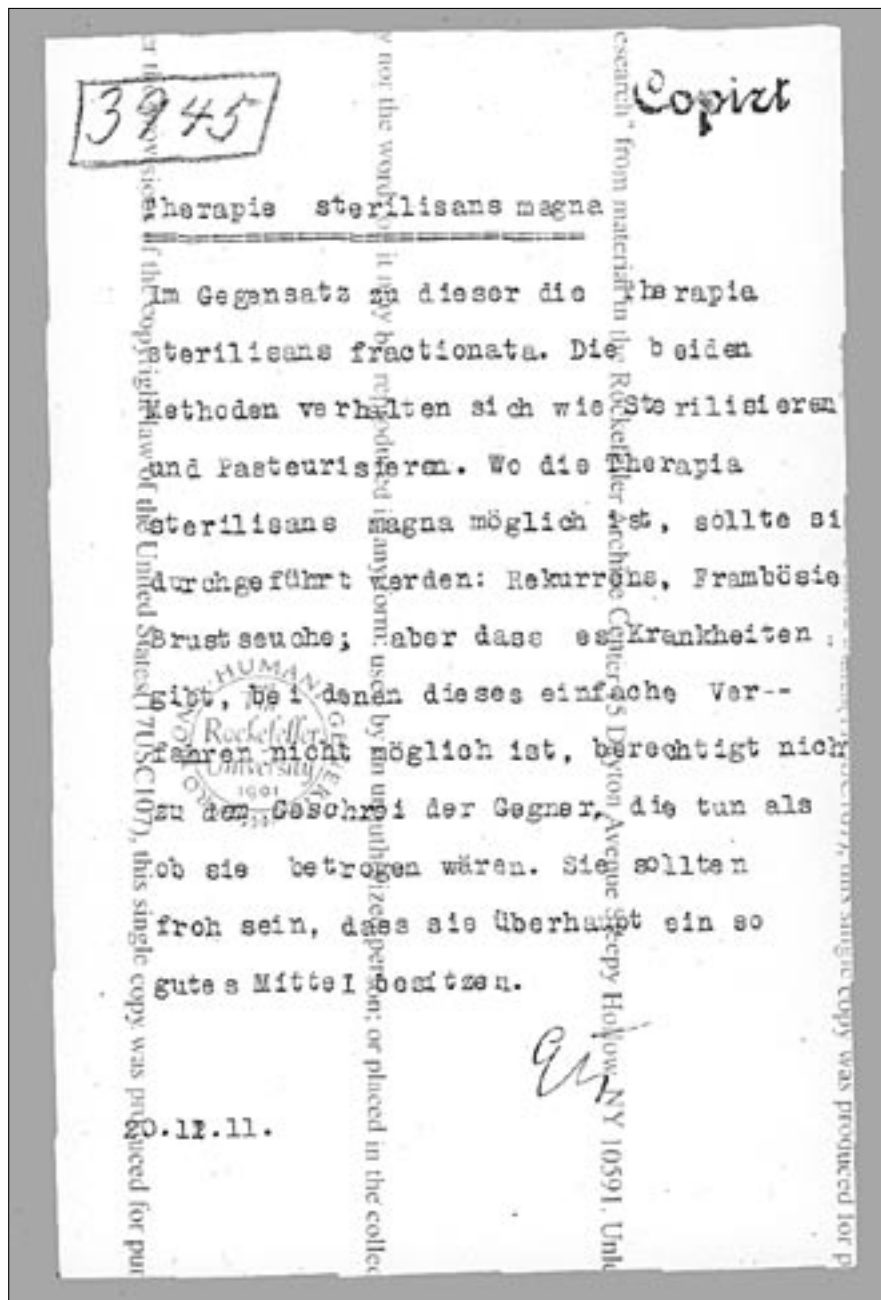


Abb. 3. Dieser Block aus dem „Rockefeller Archive Center“ belegt drei Dinge: die Grundlagen der „Therapia sterilisans magna“, die erforderliche Modifikation nach Eintreffen der klinischen Ergebnisse für Salvarsan und den gelegentlichen harschen Umgang Ehrlichs mit „Gegnern“. Trotzdem war Ehrlich ein liebevoller Mensch. Bisher unveröffentlichter Block vom 20. Dezember 1911 [Rockefeller Archive Center]

70er Jahren des letzten Jahrhunderts die Nr. 2 unter den pharmazeutischen Unternehmen weltweit. Die Herstellung von Salvarsan wurde 1974 eingestellt. Die Erfolge Ehrlichs, zum Beispiel bei der Entwicklung des Rezeptorkonzepts und der Chemotherapie, sind also ein gutes Beispiel dafür, wie die Zusammenarbeit zwischen Industrie und nicht-industrieller Forschung zum Wohle eines Landes aussehen kann. Zunächst mehr noch als auf die erst entstehende pharmazeutische Industrie war Ehrlich

ja auf die Farbenindustrie angewiesen, die fast parallel zu seinem wissenschaftlichen Werdegang einen rasanten Aufschwung erlebte. Ehrlich, der immer stark belesen war und viele Kontakte zu allen möglichen Quellen hatte, baute sich in seinem jeweiligen Labor eine Sammlung mit Hunderten von Fläschchen auf, in denen sich fast alle zu seiner Zeit bekannten Farbstoffe befanden. Inmitten solcher Fläschchen zeigt ihn **Abbildung 4**. Ohne diese Farbstoffe wäre die Entwicklung der Chemothe-

rapie und später der Antibiotika nicht denkbar gewesen. Solche „Synergieeffekte“ zwischen Forschung und Industrie werden heute erst mühsam wieder eingeführt.

### Ehrlich als Galeniker

Auch wenn bei später berühmt gewordenen Menschen bei der Darstellung der Kindheit oft Anekdotisches entsteht, scheint die Galenik Paul Ehrlich schon in jungen Jahren beschäftigt zu haben. So ist uns Ehrlichs Begegnung mit dem Apotheker in Strehlen (Ehrlichs Geburtsort) überliefert, dem er als 12- bis 14-Jähriger genaue Anweisungen für die Herstellung „seiner“ Lutschpastillen gegeben haben soll.

In Freiburg, wo er neben Breslau, Straßburg und Leipzig studierte und als Medizinstudent (!) die Mastzellen entdeckte, war ihm der Apotheker Dr. Frank eine große Hilfe, weil dieser ihm die so wichtigen Farbstoffe besorgte.

Auch später beschäftigte sich Ehrlich mit galenischen Problemen. So war die Herstellung einer verabreichungsfähigen Lösung von Salvarsan, wie sie zum Beispiel in der „Practitioner's Encyclopaedia of Medical Treatment“ von 1915 beschrieben ist, alles andere als einfach. Das Medikament war als Trockensubstanz (Hydrochlorid) in einer Ampulle im Handel, die entsprechend geöffnet werden musste. Die Substanz wurde dann in einen sterilen Messzylinder mit – worauf man Wert legte – frisch



Abb. 4. Paul Ehrlich im Labor inmitten seiner Farbstoffe

destilliertem sterilem Wasser überführt. Der Zylinder war mit einem Glasstopfen versehen und fasste ein Volumen von ungefähr 300 ccm. Dann wurde intensiv geschüttelt bis die Lösung völlig klar war. Anschließend wurde aus einer sterilen Bürette oder Pipette Natronlauge hinzugefügt, bis der Neutralpunkt erreicht war, was meist mit etwa 0,7 ccm Normalnatronlauge pro 0,1 g Salvasan möglich war. Aufgrund dieser Zugabe bildete sich ein Präzipitat, das sich nach erneutem Schütteln wieder auflöste. Eine zu große Menge an Natronlauge konnte durch nachträgliche, vorsichtige Zugabe von 10%iger Essigsäure wieder ausgeglichen werden. Die so entstandene, klare gelbe Lösung wurde nun mit steriler hypotoner Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser zu einer Konzentration von etwa 0,5 g Salvarsan pro 250 ccm Lösung verdünnt. Schließlich musste die Lösung noch auf 37 °C erwärmt werden.

Am Abend vor der Applikation wurde beim Patienten eine Darmentleerung durchgeführt und morgens erfolgte die Verabreichung im nüchternen Zustand. Während der Injektion, die in eine Vorderarm- oder Ellenbogenvene erfolgte, musste der Patient liegen und dies auch für weitere 24 Stunden beibehalten. Die Applikation selbst und die dabei zu verwendenden Nadeln waren ebenfalls äußerst kompliziert.

Man stelle sich nun einmal vor, eine solche Substanz müsste heute in der klinischen Routine, vielleicht von dazu nicht ausgebildeten Krankenschwestern, verabreicht werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass Salvarsan, würde es heute klinisch eingesetzt, wie die Zytostatika vom Apotheker oder besonders ausgebildeten Fachkräften hergestellt werden müsste.

Da Salvarsan unter Ausschluss von Sauerstoff hergestellt wurde, unterlag es in der Klinik natürlich enormen Sicherheitsvorkehrungen und Ehrlich war um das Schicksal des Salvarsans von Anfang an besorgt. Als beispielsweise einige Todesfälle beschrieben wurden, konnte Ehrlich nachweisen, dass es sich um einen so genannten „Wasserfehler“ handeln musste, was nichts anderes bedeutete, als dass das für die Injektion verwendete Wasser nicht sauber genug gewesen war. Um so bitterer war es für ihn deshalb auch, dass ihm später vorgeworfen wurde, hier eine hochtoxische Verbindung für sein wirtschaftliches Interesse eingesetzt zu haben, was ihn per-

sönlich sehr kränkte und auch zu seinem frühen Tod mit beigetragen haben soll.

### Die Therapie mit Salvarsan

Normalerweise wurden intravenöse Dosierungen von 0,4 bis 0,6 g Salvarsan bei Männern und 0,3 bis 0,4 g bei Frauen verwendet. Das ist eine sehr interessante Tatsache, besonders weil heute der größte Teil der Antibiotika unabhängig von Geschlecht und Gewicht verabreicht wird, was sicherlich kein besonderes modernes Verfahren ist und vor allem keines, das auf pharmakodynamischen Prinzipien beruht. Letztlich ist dies aber darauf zurückzuführen, dass die meisten heute im Handel befindlichen Antibiotika einfach sehr gut verträglich sind. Bei nicht so gut verträglichen Antibiotika wie zum Beispiel den Aminoglykosiden ist auch heute noch Vorsicht geboten wie seinerzeit beim Salvarsan.

Der Erfolg der Therapie mit Salvarsan wurde durch genaue Beobachtungen der Wassermann-Reaktion, einer immunologischen Reaktion auf den Syphiliserreger *Treponema pallidum*, überprüft. Auch bei einer Salvarsan-Behandlung wurde in den Salvarsan-behandlungsfreien Intervallen Quecksilber verabreicht. Als Therapieschema wurde zum Beispiel dreimal 0,6 g Salvarsan in Abständen von 6 Wochen gegeben und dazwischen einmal pro Woche Quecksilber verabreicht.

Über die Pharmakokinetik des Salvarsans wissen wir natürlich nichts, aber man kann aus den Dosierungsrichtlinien schließen, dass die Halbwertszeit doch nicht ganz kurz gewesen sein kann. Beispielsweise setzte man Salvarsan bei der Schlafkrankheit in subkutanen Injektionen von zwei Dosen à 0,4 g an zwei aufeinander folgenden Tagen ein. Dies wurde an jedem zehnten oder elften Tag wiederholt.

Die tödlich wirkende Dosis von Salvarsan lag übrigens zwischen 2 und 10 g.

### Ehrlich als Pharmakokinetiker

Wie Ehrlich mehrfach selbst beschrieb, wurde er schon im 3. Semester seines Studiums in Straßburg durch eine Publikation über die Bleivergiftung auf das Gebiet, das wir heute „Pharmakokinetik“ nennen, gebracht. Emil Heubel, ein Dozent der Universität Kiew, hatte in Versuchen an Hunden herausgefunden, dass Blei in den verschiedenen Gewe-

ben und Organen in unterschiedlicher Konzentration gespeichert wird. Ehrlich erkannte, dass es eine spezielle Affinität zwischen den Geweben und dem Blei geben musste, die auch für die Wirkung des Gifts verantwortlich war. Diese Überlegungen waren auch für die Entwicklung seiner Rezeptortheorie sehr wichtig. Um solchen Phänomenen auf die Spur zu kommen, beschäftigte sich Ehrlich zunächst mit dem Verhalten von Farbstoffen im Organismus.

Wie wichtig die Verwendung von Farbstoffen zur Erforschung pharmakokinetischer Prinzipien war, hatte Ehrlich sehr schnell erkannt. Zur Zeit Ehrlichs gab es natürlich noch nicht die empfindlichen Verfahren zur Konzentrationsbestimmung von (Arznei-)Stoffen, wie sie für die pharmakokinetische Forschung heute unverzichtbar sind, und er war darauf angewiesen Farbstoffe zu verwenden, deren Verteilung in den Geweben er mit bloßem Auge beobachten konnte. Seine ersten Untersuchungen auf dem Gebiet der Pharmakokinetik führte er schon 1885 im Rahmen seiner Habilitationsarbeit mit dem Titel „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus – Eine farbenanalytische Studie“ durch. Ehrlich beschrieb in dieser Arbeit eine Vielzahl von Injektionsversuchen mit den unterschiedlichsten Farbstoffen und bei den unterschiedlichsten Spezies; sogar weiße Tauben wurden von ihm verwendet. So konnte er als „Pharmakokinetiker“ schnell feststellen, dass sich die Anreicherung im Blut und in den Organen abhängig von der chemischen Struktur ergibt. Es war ihm bekannt, dass für die Verteilung von Stoffen im Körper ähnliche Prinzipien wie beim „Stas-Otto-Gang“ gelten, und er hat unseres Wissens so als erster formuliert, dass sich Basen und Säuren in Abhängigkeit von ihrem  $pK_a$ -Wert unterschiedlich stark im Blut und in Geweben aufhalten.

Aus solchen Experimenten ergab sich auch ein Bericht, in dem Ehrlich und sein leider schon in den ersten Tagen des 1. Weltkriegs verstorbener Mitarbeiter *Edwin Goldman* das Vorhandensein einer Blut-Hirn-Schranke zum ersten Mal beschrieben. Goldman und Ehrlich hatten dazu diverse Farbstoffe, zum Beispiel auch Methylenblau, in das Hirn direkt, in das Rückenmark und in das Blutsystem von Mäusen gespritzt und hatten aus ihren Befunden geschlossen dass es eine Blut-Hirn-Schranke geben müsse, weil sich bestimmte Farbstoffe systemisch verabreicht eben nicht im

Liquor oder Gehirn wiederfanden und wieder andere Farbstoffe, die in den Liquor und das Rückenmark verabreicht worden waren, nicht im Blut und Urin nachweisbar waren.

Schon bei der Behandlung seiner ersten Malaria-Patienten mit Methylenblau hatte Ehrlich ein besonderes Augenmerk auf die Ausscheidung des Farbstoffs im Urin gelegt.

### Ehrlich – ein international orientierter Wissenschaftler

Ehrlich war von Anfang an ein international orientierter Wissenschaftler. In seinem Institut gaben sich oft Gäste aus aller Herren Länder die Klinke in die Hand. Als der 1. Weltkrieg ausbrach, erkannte er sofort, was dieser, neben dem Leid für seine Landsleute, für ihn bedeuten würde: Verlust der internationalen Kontakte – insbesondere die angelsächsischen Länder schätzte er ja so sehr – und den Verlust der Kontrolle über das Salvarsan. In Anbetracht der schwierigen Synthese einerseits und der komplizierten Herstellung der Injektionslösung andererseits machte sich Ehrlich Sorgen um das Ansehen seines Salvarsans. Schnell nach Kriegsbeginn synthetisierte man zum Beispiel in England auch selbst Salvarsan, dessen Patent beschlagnahmt und zur allgemeinen Benützung freigegeben worden war.

Das Ehrlich'sche und das von Behring'sche Labor waren auch gute Anlaufpunkte für besonders tüchtige japanische Wissenschaftler, die schon damals für ihren hohen Fleiß bekannt waren. Sachahiro Hata, der schließlich das Salvarsan entdeckte, kam 1908 in das Labor von Ehrlich. Er untersuchte die Aktivitäten von Tausenden von Verbindungen gegen *Treponema pallidum*, das ja erst 1905 von *Fritz Schaudinn* und *Hoffmann* entdeckt worden war. Bereits 1909 hatte Hata unter den vielen Verbindungen „Präparat 606“ gefunden, das als Antisyphilismedikament in die weitere Entwicklung kam. Interessant war in diesem Zusammenhang auch, dass Studien mit „606“ vor Hatas Ankunft eher negativ verlaufen waren und Ehrlich sich maßlos über die Schlampigkeit der Testung der Verbindungen geärgert hatte. Da seine Entwicklung durch Hata entscheidend beeinflusst wurde, hieß Salvarsan anfangs auch immer „Ehrlich-Hata 606“. Hata blieb auch nach der Entdeckung des Salvarsans noch für ei-

nige Zeit in Frankfurt, um die Optimierung der Salvarsan-Therapie mit Ehrlich gemeinsam voranzutreiben.

Ein weiterer japanischer Wissenschaftler war *Kiyoshi Shiga*. Shiga hatte 1898 den Dysenterie-Bazillus entdeckt und ging 1901 zu Ehrlich nach Frankfurt, wo er schließlich die Wirkung des Trypanrots gegen Trypanosomen entdeckte. Japanische Wissenschaftler waren bei Koch, von Behring und Ehrlich sehr beliebt gewesen, weil sie als sehr präzise und extrem fleißig galten. Diese Wertschätzung schien auf Gegenseitigkeit zu beruhen; der japanische Wissenschaftler *Shibasaburo Kitasato*, der bei Robert Koch arbeitete, blieb zum Beispiel insgesamt 5 Jahre lang in Deutschland, obwohl er zunächst nur 3 Jahre geplant hatte.

Im Umgang mit Kollegen die seine wissenschaftlichen Thesen ablehnten, die für die damalige Zeit oft sehr visionär und deswegen auch nicht immer leicht verständlich waren, hatte Ehrlich wenig Verständnis. Seine Auseinandersetzungen zum Beispiel mit *Svante Arrhenius* oder dem Franzosen *Jules Bordet* waren massiv, und Ehrlich war bei der Wortwahl nicht zimperlich. Aber gerade wenn Kritik an seinen Theorien aufkam, zeigte sich die Größe Ehrlichs bei der Planung genialer Experimente. Intern nannte er solche Experimente und die spätere Veröffentlichung gerne zum Beispiel „Anti-Bordet-Publikation“. Trotz seiner großen Internationalität und Weltoffenheit sah Ehrlich seine Forschungsergebnisse auch als seinen Beitrag zum Ruhm seines Landes. Historiker haben Ehrlich deshalb als deutschen Patrioten bezeichnet.

### Paul Ehrlich – Begründer vieler verschiedener Gebiete

Ehrlich ist sicher nicht „nur“ der Begründer der modernen Immunologie, wofür er zusammen mit *Ilja I. Metschnikow* 1908 den Nobelpreis erhalten hat, und der Rezeptortheorie, sondern auch der modernen Chemotherapie. Und wenn wir heute den Begriff Antibiotika nicht mehr ausschließlich auf aus der Umwelt kommende Wirk- oder Grundstoffe beziehen, sondern alles mit „Antibiotikum“ bezeichnen, was antibiotisch wirkt, dann muss auch überlegt werden, ob die Geschichte der Antibiotika nicht mit *Fleming* begann, sondern mit Ehr-



lich. Ehrlich also der Begründer der Chemotherapie und auch der Vater der Antibiotika, das ist zumindest die Meinung der Autoren.

Der große Verdienst von Ehrlich war es ebenfalls, erkannt zu haben, dass man auch antiinfektive Substanzen durch systematische, synthetische Herstellung erzielen kann. Auch wenn es natürlich schon lange vor Paul Ehrlich systematische Arzneimittelforschung gab, so war diese doch im Wesentlichen beschränkt auf andere Substanzgruppen, wie zum Beispiel die Analgetika und Hypnotika. Sich an das Problem der antiinfektiven Therapie heranzuwagen, war eindeutig Ehrlichs Verdienst.

Darüber hinaus hatte Ehrlich gehofft, dass es neben der antiinfektiven Therapie, die von ihm begründet wurde, noch eine antineoplastische Chemotherapie geben würde, der er ebenfalls seinen Stempel aufdrücken könnte. Letzteres war zwar nicht der Fall, aber trotzdem waren seine Arbeiten auf dem Gebiet der Krebsforschung nicht unbedeutend. Noch heute belegt eine Recherche in „Medline“, dass zum Beispiel die von ihm entwickelten „Ehrlich Aszites Tumorzellen“ ein wichtiges und gern gebrauchtes Instrumentarium in der Krebsforschung sind und sein Name auf diese Weise auch in der onkologischen Forschung noch lange erhalten bleiben wird. Für die Hämatologie hat Paul Ehrlich ebenfalls viel geleistet; so berichtete er den ersten bekannten Fall von aplastischer Anämie und traf, mithilfe der von ihm entwickelten Anfärbemethoden für Blutzellen, die Unterscheidung zwischen lymphatischer und myeloischer Leukämie. Dafür wurde er auch als Begründer der modernen Hämatologie bezeichnet.

Bekannt ist, dass Ehrlich auf vielen Gebieten bestens belesen war. Die klinische Entwicklung von Salvarsan plante er bis in jedes Detail selbst. So kann er möglicherweise auch als Erfinder der multizentrischen Studie, ganz sicher aber als derjenige der „Good Clinical Practice“ gesehen werden. Seine Anweisungen an die „Klinischen Prüfer“ und der Umgang mit Datenmaterial waren von höchster Sorgfalt und durchaus auch kritischer Distanz zu „seinem Salvarsan“ geprägt.

Ein Schriftstück, das bisher wenig Beachtung gefunden hat, fiel einem von uns vor kurzem bei einem Besuch des Rockefeller Archive Centers auf (Abb. 5). Ehrlich sprach darin von Lastwagen.

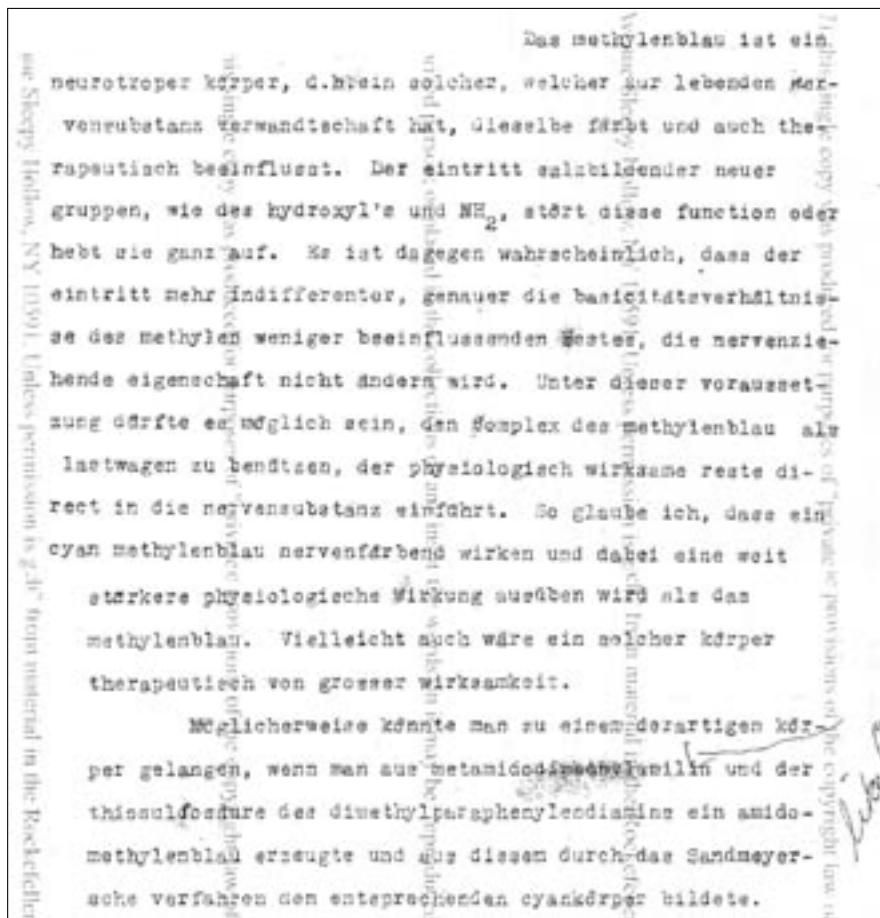


Abb. 5. Ausschnitte aus einem Brief Ehrlichs mit unbekanntem Datum, in dem er zum ersten Mal ein Carrier-System konzipierte („Lastwagen“)

Man traut seinen Augen nicht, er meinte damit „Carrier-Systeme“, die viele aktuelle Forscher neu erfunden zu haben glauben. Weit gefehlt, nur bei Ehrlich nachlesen!

### Ehrlichs Reagenz

Paul Ehrlich hat auf vielen verschiedenen Gebieten Herausragendes geleistet. Dennoch denken Generationen und weltweit Hunderttausende von Apothekern beim Namen „Ehrlich“ wohl hauptsächlich an das „Ehrlich'sche Reagenz“ – und sicher nicht alle mit ganz großem Vergnügen.

Der Name Ehrlichs Reagenz steht für Dimethylaminobenzaldehyd in salzsaurer Lösung. Das lernt jeder Pharmazie-Student spätestens im Praktikum „Organische Chemie“. Es dient dem Nachweis primärer Aminogruppen wie zum Beispiel in Amphetamin, Hydrazin oder in Sulfonamiden. Das heißt, Ehrlichs Reagenz dient zur Identifizierung von Arzneistoffen. Außerdem kann Dimethylaminobenzaldehyd mit Pyrrolen oder Indolen, wie zum Beispiel Lysergalkaloiden, zu Cyaninfarbstoffen umgesetzt

werden; letztere Reaktion ist unter dem Namen van-Urk bekannt. Aufgrund der vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten mit den unterschiedlichsten Arzneistoffen kennt das Europäische Arzneibuch (4.8) inzwischen acht verschiedene Dimethylaminobenzaldehyd-Lösungen in unterschiedlichen Säuren.

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.

### Einige bisher wenig bekannte Züge und Eigenschaften Ehrlichs

Über sich selbst sagte Ehrlich, er sei kein Mann großer Geselligkeit und hätte kein Kunstverständnis; letzteres bezog er insbesondere auf die Musik. Er tritt

## Kurzbiographie\*

14.03.1854 Paul Ehrlich wird in Strehlen bei Breslau (Schlesien) geboren

Vater: Ismail Ehrlich, Gastwirt und Lottoeinnehmer, Mutter: Sara Ehrlich, geb. Weigert

1864–1872 Besuch des Gymnasiums in Breslau

1872–1877 Medizinstudium an den Universitäten Breslau, Straßburg, Freiburg und Leipzig, Abschluss mit dem Staatsexamen im Winter 1876/1877

1878 Promotion in Leipzig. Die Dissertation trägt den Titel „Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung“, Inhalt u. a. Entdeckung der Mastzellen.

Ab 1882 Zusammenarbeit mit Robert Koch. Entwicklung des ersten Direktnachweises von Mykobakterien auf der Basis der Säurefestigkeit der Bakterien.

Forschungen auf dem Gebiet der Farbstoffe. Wesentliche Beiträge zur Diagnostik von Blutkrankheiten.

Vitalfärbung mit Methylblau.

1884 Heirat mit Hedwig Pincus, der Tochter eines schlesischen Industriellen. Das Ehepaar Ehrlich bekommt zwei Töchter Stephanie und Marianne.

1890–1895 Zusammenarbeit mit Emil Behring, dem Begründer der Serumtherapie. Beginn der Immunitätsforschung, Entwicklung wirkungsvoller Immunisierungsprotokolle zur Gewinnung hochtitriger Heilsera

1899 Umzug des Berliner Instituts nach Frankfurt. Übernahme der Leitung des jetzt „Königlichen Institutes für experimentelle Therapie“, dem auch die staatliche Kontrolle der im Handel befindlichen Heilsera anvertraut wird

1901 Beginn der Krebsforschung

1902 Einrichtung einer Abteilung für Krebsforschung auf eigene Kosten

1908 Auszeichnung mit dem Nobelpreis für „unvergängliche Verdienste um die medizinische und biologische Forschung, namentlich um die Wertbestimmung der Serumpräparate“, gemeinsam mit Ilija I. Metschnikow, dem Entdecker der Phagozytose

1910 Beginn der Chemotherapie von Syphilis mit Salvarsan. Produktion der ersten größeren Charge von Salvarsan am 10. Juli bei Hoechst

20.08.1915 Tod in Bad Homburg v. d. H. nach schwerer Krankheit

\* Quelle: Paul-Ehrlich-Institut, Langen

sich regelmäßig mit Ministerialbeamten, wenn diese seinen hohen Tierversuch kritisierten, malte wo er ging und stand chemische Formeln, gab ausgeliehene

Bücher nicht rechtzeitig zurück, manche davon nie, und rauchte leider sehr viel. Bis zu 25 starke Zigarren am Tag dürften auch für seinen frühen Tod als Folge zweier Schlaganfälle mitverantwortlich gewesen sein. Im wissenschaftlichen Bereich galt seine Liebe der Mathematik, der ausgereiften Publikation („paucis sed matura“) und der „Wertschätzung einer einfachen klaren Überlegung“, die er am besten durch „Freisein von täglichen Störungen“ anstellen konnte. Obwohl er Professor an verschiedenen Universitäten war, hielt Ehrlich nicht gerne Vorlesungen für Studenten, die ihrerseits auch nicht sehr zahlreich zu seinen Vorlesungen kamen.

Interessant und sicher auch nachdenkenswert ist die Tatsache, dass Ehrlich trotz seiner epochemachenden wissenschaftlichen Leistungen erst ein Jahr vor seinem Tod eine ordentliche – heute würde man sie C4 nennen – Professur erhielt, nämlich an der im Jahre 1914 neugegründeten Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main. Es kann davon ausgegangen werden, dass er auch diese Professur nicht bekommen hätte, hätte er nicht in Ministerialdirektor Dr. Althoff vom preußischen Kultusministerium in Berlin einen großen Fürsprecher gehabt. Das ist übrigens der gleiche Dr. Althoff, der andere Wissenschaftsgrößen wie Koch, Behring, aber auch Einstein förderte. Auch die Berliner Pharmazie beispielsweise verdankt ihm einiges, wie man der Festschrift zum hundertjährigen Bestehen des Pharmazeutischen Instituts Berlin-Dahlem im Jahre 2002 entnehmen kann. Althoff hatte an der Gründung des Berliner Instituts nachweislich erheblichen Anteil.

Man kann nicht über Ehrlich sprechen, ohne seine von den Mitarbeitern durchaus sehr gefürchteten „Blöcke“ zu erwähnen. Diese hießen deshalb „Blöcke“, weil sie aus einem etwa 0,5 bis 0,75 mm dicken gelblichen Karton bestanden. Jeden Tag diktierte Ehrlich seiner Sekretärin genaue Arbeitsanweisungen für das Labor, die gleich auch noch kopiert wurden. Lange vor der Einführung des E-Mails hatte Ehrlich also einen Weg gefunden, seine Mitarbeiter an der kurzen Leine zu halten. Wenn die Anweisungen auf den Blöcken nicht befolgt wurden, konnte Ehrlich sehr unangenehm werden. Er hatte ja eine Kopie und damit die Möglichkeit, alles nachzuprüfen. Wer sich da wohl heute bewerben würde?

## Paul Ehrlichs Nachlass

Das wissenschaftliche Werk Paul Ehrlichs konnte nur durch eine Reihe glücklicher Umstände und leider auch nur zum Teil gerettet werden. Dass wir heute so viel über Paul Ehrlich wissen, verdanken wir vor allem auch seiner Sekretärin *Martha Marquardt* sowie *Sir Henry Dale* (1903 für 4 Monate Mitarbeiter von Ehrlich in Frankfurt, Nobelpreis für Medizin oder Physiologie 1936) und *Dr. Fred Himmelweit*, die sich nach dem Krieg, von 1957 bis 1960, daran machten, die wissenschaftlichen Publikationen in einem vierbändigen Werk zusammenzufassen, wobei nur drei Bände davon tatsächlich veröffentlicht wurden. Warum der 4. Band nicht veröffentlicht wurde, ist bis heute nicht geklärt. Möglicherweise lag es an einem relativ hohen Preis für die ersten drei Bände, die sich deswegen nicht sehr gut verkauften.

Ehrlichs Nachlass wurde von seinem Enkelsohn *Dr. Günther Schwerin* der Rockefeller Foundation übergeben und ist im „Rockefeller Archive Center“ in Sleepy Hollow, New York, hinterlegt. Jeder der Zeit hat, die 75-minütige Autofahrt von New York City aus auf sich zu nehmen, sollte dorthin fahren, um sich die Korrespondenz und die „Blöcke“ des Nobelpreisträgers anzusehen. Beim Lesen der Briefe ist Schmunzeln erlaubt. Ehrlich ging mit Kontrahenten und „Farbenblinden“ nicht gerade rücksichtsvoll um.

Zu Martha Marquardt, seiner Sekretärin, sagte Ehrlich um 1913/1914, schon kränkelnd und durch die Kontroversen um das Salvarsan, die deshalb auch „Salvarsan-Krieg“ genannt werden, ermüdet, er müsse gar nichts Neues mehr machen, in seinen Blöcken stünde so viel, dass es für Jahre der Forschung ausreichte. Und wie viel gäbe es noch zu lesen und forschen in den 70 000 Seiten, die im Rockefeller Archive schlummern.

## Briefmarken zur Erinnerung an Paul Ehrlich

Die beiden 150. Geburtstage von Paul Ehrlich und Emil von Behring nahm die Deutsche Post zum Anlass, eine Briefmarke herauszugeben, auf der beide Wissenschaftler abgebildet sind (siehe Titelbild dieses Heftes). Es gab übrigens schon öfter Briefmarken zu Ehren



Paul Ehrlichs. So brachte die Deutsche Post zu seinem 100. Geburtstag am 14. März 1954 eine Zehn-Pfennig-Briefmarke heraus, auf der er ebenfalls zusammen mit Emil von Behring zu sehen war. In Schweden gedachte man 1968 des 60. Jahrestags der Nobelpreis-Verleihung an Ehrlich. Dort war er mit *Ilja I. Metschnikow*, mit dem er den Nobelpreis erhielt, und *Ernest Rutherford* auf einer Briefmarke abgebildet. 1973 kam in Liberia eine sehr farbige Briefmarke heraus, die Paul Ehrlich anlässlich des 25. Geburtstags der WHO ehrte. Eine Reihe von Briefmarken erschien in weiteren afrikanischen Ländern, zum Beispiel in Gambia, in Sambia, 1977

im Niger, 1995 in Ghana. Ob diese damit Ehrlichs Leistungen gerade auch bei der Bekämpfung von Tropenkrankheiten würdigen wollten, ist nicht bekannt. Natürlich gibt es auch aus Israel (1999) eine Briefmarke, auf der Ehrlich zu sehen ist.

#### Danksagung

Die Autoren bedanken sich beim Rockefeller Archive Center, Sleepy Hollow, New York, USA, und besonders bei seinem Leiter Dr. Darwin Stapleton für die freundliche Überlassung von „Blöcken“ für diese Veröffentlichung. Die Auswahl der Blöcke erfolgte bei dem Besuch eines der Autoren dieser Publikation.

Für das Bildmaterial danken wir Aventis-Behring, Ffm-Hoechst, dem Paul-Ehrlich-Institut, Langen, und dem Georg-Speyer-Haus, Frankfurt/Main.

#### Summary

This review describes Paul Ehrlich's great achievements and inventions. He won the Nobel Prize for his immunological research in 1908. However his complete lifetime achievements include also outstanding and groundbreaking findings in the fields of hematology, antineoplastic and anti-infective chemotherapy as well as synthetic and (bio)analytical chemistry. Within these subject areas Ehrlich introduced and described in detail various new methods and ways of research. Consequently he played a crucial role in the development of the receptor theory that is today the basis of pharmacology. After all Paul Ehrlich was a gifted man in many areas and a real "self-made man".

**Keywords:** Paul Ehrlich, anti-infective chemotherapy, receptor theory, Salvarsan