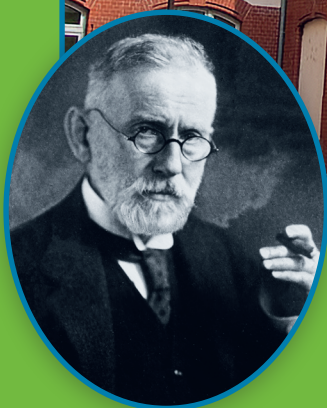
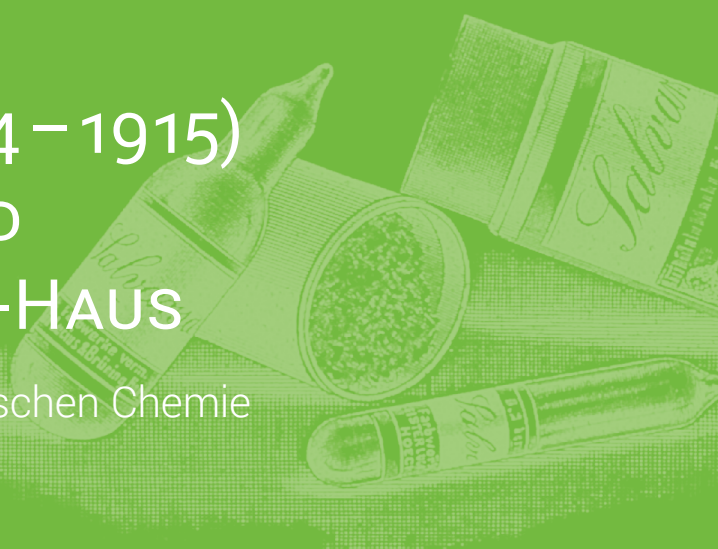




PAUL EHRLICH (1854–1915) DAS SALVARSAN UND DAS GEORG-SPEYER-HAUS

Wiege der modernen biomedizinischen Chemie



GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

GEORG SPEYER HAUS
INSTITUT FÜR TUMOR BIOLOGIE
UND EXPERIMENTELLE THERAPIE





Mit dem Programm „Historische Stätten der Chemie“ erinnert die Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) seit 1999 an Leistungen von geschichtlichem Rang in der Chemie. In einem feierlichen Akt werden Wirkungsstätten bedeutender Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit einer Erinnerungstafel ausgezeichnet. Ziel dieses Programms ist es, die Erinnerung an das kulturelle Erbe der Chemie wachzuhalten und die Chemie mit ihren historischen Wurzeln stärker in das Blickfeld der Öffentlichkeit zu rücken.

Am 29. September 2026 würdigt die GDCh das Georg-Speyer-Haus in Frankfurt am Main als „Historische Stätte der Chemie“. Das 1906 dank einer Spende der Bankierswitwe Franziska Speyer (1844–1909) errichtete Institut wurde zu einer der bedeutendsten Forschungsstätten der frühen modernen biomedizinischen Chemie. Hier verwirklichte der Arzt, Immunologe und spätere Nobelpreisträger Paul Ehrlich (1854–1915) seine bahnbrechende Idee der Chemotherapie zur gezielten Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

Im Georg-Speyer-Haus gelang Ehrlich und seinen Mitarbeitenden 1909 der entscheidende Durchbruch bei der Behandlung der Syphilis. Mit der als „Präparat 606“ entwickelten Verbindung wurde erstmals ein gezielt wirkender Arzneistoff gegen diese bis dahin kaum behandelbare Krankheit gefunden. 1910 brachten die Farbwerke Hoechst das Mittel unter dem Namen Salvarsan auf den Markt. Es gilt als das erste gezielt entwickelte synthetische Arzneimittel und markiert einen Wendepunkt in der Geschichte der Medizin und Chemie.

Das Georg-Speyer-Haus gilt daher als Wiege der modernen medizinischen Chemie. Die hier erzielten Forschungserfolge begründeten ein neues Verständnis von Arzneimittelentwicklung, bei dem chemische Substanzen gezielt zur Bekämpfung spezifischer Krankheitserreger eingesetzt werden. Mit der Auszeichnung als „Historische Stätte der Chemie“ erinnert die GDCh an einen Ort, an dem Chemie und Medizin in einzigartiger Weise zusammenwirkten und der die Entwicklung moderner therapeutischer Konzepte nachhaltig geprägt hat.

Zeittafel

1899 Paul Ehrlich kommt nach Frankfurt, um das Königliche Institut für experimentelle Therapie (IET) zu leiten.

1902 Ehrlich wird Mitglied der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1904 Franziska Speyer folgt dem Rat Ludwig Darmstaedters, zur Erinnerung an ihren verstorbenen Ehemann ein Forschungsinstitut für Ehrlich zu errichten.

03.09.1906 Feierliche Eröffnung des Georg-Speyer-Hauses (GSH) und Übergabe an seinen ersten Direktor, Paul Ehrlich.

1907 Ehrlich wird zum Geheimen Obermedizinalrat ernannt, Ehrendoktorwürde von Oxford.

1908 Paul Ehrlich erhält den Nobelpreis für Medizin gemeinsam mit Ilja Metschnikow.

1909 Paul Ehrlich und seine Mitarbeiter Alfred Bertheim und Sahachiro Hata entdecken nach langen Versuchsreihen im Präparat Nr. 606 ein wirksames Mittel zur Behandlung der Syphilis.

Die Stadt benennt die Sandhofstraße in Paul-Ehrlich-Straße um.

1910 Ehrlich erhält die Liebig-Denkmünze.

Das Mittel Ehrlich/Hata 606 kommt als SALVARSAN auf den Markt.

1911 Ehrlich wird zum Wirklichen Geheimen Rat mit dem Prädikat Exzellenz ernannt.

1912 Mit Neosalvarsan kommt ein deutlich verbessertes Salvarsan-Präparat auf den Markt.

1913 Ehrlich erhält die Ehrenmitgliedschaft der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1914 Die Frankfurter Universität wird eröffnet. Ehrlich wird ordentlicher Professor für Pharmakologie.

20.08.1915 Paul Ehrlich stirbt in Bad Homburg v. d. Höhe.

1917 Wilhelm Kolle wird Ehrlichs Nachfolger als Direktor beider Institute.

1921 Auf Initiative von Darmstaedter wird das GSH eine selbstständige, von der Studienstiftung unabhängige Stiftung.

1922 Fertigstellung des Verbindungsbaus zwischen GSH und IET.

1924 Das Gedenkzimmer für Ehrlich wird eingeweiht.

1925 Das Standardisierungskomitee des Völkerbundes beauftragt das GSH mit der Herstellung und Bereithaltung von Salvarsan-Standardpräparaten.

1926 Erstmals treten Vorschriften für die staatliche Prüfung von Salvarsanen in Kraft. Das GSH führt die praktischen Prüfungen durch.

Der Vorstand des GSH stiftet anlässlich des 80.

Geburtstages von Darmstaedter den Ludwig-

Darmstaedter-Preis.

1935 Richard Otto wird nach dem Tod von Kolle Direktor beider Institute.

1935 Aufgrund der nationalsozialistischen Gesetze werden die vier jüdischen Wissenschaftler des GSH entlassen.

1944 Das Gebäude des IET wird durch Bombentreffer schwer beschädigt. Mehrere Abteilungen ziehen in Räumlichkeiten des GSH um.

1947 Umbenennung des IET in Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

1949 Richard Prigge wird Institutsleiter.

1950 Nachdem das Stiftungsvermögen des GSH dramatisch geschrumpft ist, kann das Institut durch die Aufnahme in das Königsteiner Abkommen gerettet werden.

1952 Paul-Ehrlich-Preis und Ludwig-Darmstaedter-Preis werden zusammengeführt. Erster Preisträger ist Gerhard Domagk.

1953 Der Wiederaufbau des PEI wird abgeschlossen.

1962 Günther Heymann wird kommissarischer Direktor.

1966 Nils Kaj Jerne wird Direktor.

1969 Jerne verlässt das Institut und Heymann wird erneut kommissarischer Direktor.

1972 Das Paul-Ehrlich-Institut wird Bundesbehörde.

1974 Hans Dieter Brede wird Direktor.

1985 Trennung von PEI und GSH.

1986 Mit Bredes Ruhestand als PEI-Präsident endet die Personalunion beider Institute. Reinhard Kurth wird Präsident des PEI, Brede bleibt Direktor des GSH.

1987 Helga Rübsamen-Waigmann wird Direktorin und intensiviert die HIV-Forschung.

1987 Beginn des Umzugs des PEI in die neuen Räumlichkeiten in Langen, Hessen. Der Vorstand des GSH beschließt, weiterhin die Räumlichkeiten in der Frankfurter Paul-Ehrlich-Straße zu nutzen.

1994 Hans Dieter Brede wird erneut Direktor. Der Gebäudekomplex wird mit Mitteln des Bundes und des Landes Hessen kernsaniert.

1998 Bernd Groner wird Direktor des GSH.

2006 100 Jahre Georg-Speyer-Haus

2013 Florian Greten wird Direktor des GSH. Umbenennung des Instituts zum „Georg Speyer Haus – Institut für Tumorbologie und experimentelle Therapie“.

2014 Vor dem GSH werden Stolpersteine für die vier entlassenen jüdischen Wissenschaftler gelegt.

2023 Das GSH wird als Kulturdenkmal in das Denkmalverzeichnis des Landes Hessen eingetragen.

2026 Das GSH wird eine Historische Stätte der Chemie.



Abb. 1 Paul Ehrlich

Paul Ehrlich: Leben und Werk

Paul Ehrlich (Abb. 1) war ein sehr vielseitiger Mediziner, dessen umfangreiche Arbeiten ihn als Hämatologen, Mikrobiologen, Serologen, Immunologen und Onkologen ausweisen. Zudem begeisterte ihn die Chemie, ein Fach, das er allerdings nie studierte. Seine außerordentlichen chemischen Kenntnisse hatte er sich als Autodidakt angeeignet. Nach eigener Aussage konnte er sich chemische Formeln vor seinem geistigen Auge vorstellen. Einige Zeitgenossen bezeichneten ihn als den „geborenen Chemiker“. Paul Ehrlich wurde zu einem Wissenschaftler, der Medizin und Chemie verknüpfte und chemische Gesichtspunkte auf die Medizin übertrug. Die Faszination für die Chemie der Farbstoffe zog sich wie ein roter Faden durch sein Leben.



Abb. 2 Weigert und der Student Ehrlich am Labortisch

STUDIUM

Ehrlich begann sein Medizinstudium 1872 in Breslau. Das Interesse an chemischen Fragestellungen und die ausgeprägte Bewunderung für chemische Farbstoffe, insbesondere der Anilinfarben, wurde von seinem Vetter und Vorbild Carl Weigert (1845–1904) geweckt, der ebenfalls Medizin in Breslau studiert hatte. Als Assistent an der Universität machte Weigert den Studenten Ehrlich mit Arbeitsmethoden und Farbstoffen für Gewebe und Mikroorganismen vertraut. (Abb. 2)

Von dem Anatomen und Pathologen Heinrich Wilhelm Waldeyer (1836–1921) begeistert, folgte er diesem für die nächsten vier Semester an die neu gegründete Universität in Straßburg. Durch die Kurse bei Waldeyer erlernte Ehrlich den Umgang mit Anilinfarbstoffen in der Histologie. Der Medizinstudent experimentierte so viel und intensiv mit Farbstoffen, dass sein Arbeitsplatz stets stark verschmutzt war. Bei dem Zitat „Ehrlich färbt am längsten“ handelt es sich um ein Wortspiel, das von Kollegen und Studenten in der Straßburger Zeit geprägt wurde und ihn zeitlebens begleitete.

Danach setzte er sein Studium in Breslau fort, wobei er weiterhin den Unterricht aufs nötigste beschränkte und dafür an seinem Laborplatz am Institut von Julius Cohnheim (1839–1884) experimentierte, an dem auch Weigert als Assistent arbeitete. Für das achte Semester ging Ehrlich nach Freiburg im Breisgau, wo er mit zahlreichen Farbstoffen (vor allem Dahlia) arbeitete, die ihm der örtliche Apotheker besorgte. Beim Färben von Gewebe verschiedener Tierarten und dem Menschen entdeckte er im Bindegewebe einen besonderen Zelltyp. Diese Zellen waren gefüllt mit Granula, die sich mit basischen Farbstoffen färben („tingieren“) ließen. Er nannte sie später in seiner Dissertation „Mastzellen“ und beschrieb damit einen bisher unbekannten Zelltyp des Bindegewebes. Die Entdeckung und Beschreibung der Mastzelle gilt als die erste große wissenschaftliche Leistung Ehrlichs. (Abb. 3)

Im neunten Semester war er wieder in Breslau, um das Staatsexamen abzulegen, und arbeitete erneut bei Julius Cohnheim. Dort kam es auch zu einem ersten Kontakt mit Robert Koch (1843–1910). Cohnheim stellte ihn mit den Worten vor: „Das hier ist der kleine Ehrlich; er ist ein sehr guter Färber, aber sein Staatsexamen wird er nie machen.“

Cohnheim folgte 1878 einem Ruf nach Leipzig, zusammen mit Weigert. Ehrlich folgte, um dort noch im selben Jahr seine Dissertation mit dem Titel „Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung“ einzureichen. Er klassifizierte darin die Anilinfarbstoffe chemisch in saure, basische sowie neutrale Verbindungen und zeigte erstmals auf, dass sich Gewebe auf Basis ihrer chemischen Eigenschaften spezifisch anfärben lassen und dies auf spezifischen chemischen Reaktionen zwischen den Farbstoffen und den Zellbestandteilen basiert.



Abb. 3
a) Zeichnung einer Mastzelle aus der Publikation von 1877.



b) Der basische Teerfarbstoff Dahlia (Monophenylrosanilin) spielte eine Schlüsselrolle bei Ehrlichs Entdeckung der Mastzellen.

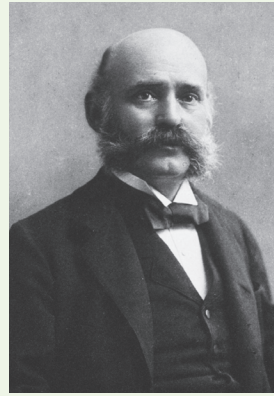
LEHRER UND MENTOREN VON PAUL EHRLICH



Julius Friedrich Cohnheim, Pathologe an der Universität Breslau und Leipzig, war einer der prägendsten Lehrer für Ehrlich. In seinem Labor lernte Ehrlich, die Pathologie experimental-chemisch zu betrachten.



Ferdinand Cohn, Botaniker und Mitbegründer der modernen Bakteriologie an der Universität Breslau, erkannte früh Ehrlichs Talent und unterstützte dessen wissenschaftliches Interesse an Mikroorganismen und Färbemethoden.



Karl Weigert war nicht nur Ehrlichs Cousin, sondern als Pathologe auch ein wichtiger Mentor, der ihn in die Techniken der Gewebefärbung (insbesondere mit Anilinfarben) einführte.



Heinrich Wilhelm Waldeyer, Professor für Anatomie während Ehrlichs Studienzeit an der Universität Straßburg, förderte Ehrlichs wegweisende Experimente zur selektiven Färbung von Geweben für die mikroskopische Untersuchung.



Theodor von Frerichs, Ehrlichs Chef und Mentor an der Berliner Charité, ließ dem jungen Arzt große wissenschaftliche Freiheiten, um seine bahnbrechenden Arbeiten zu den Blutzellen und Färbemethoden durchzuführen.

AN DER CHARITÉ IN BERLIN

Noch im gleichen Jahr holte der berühmte Internist Theodor Frerichs (1819–1885) den jungen Ehrlich an die Medizinische Klinik der Charité. Frerichs, der seit seiner Göttinger Zeit bei Friedrich Wöhler (1800–1882) von der Chemie begeistert war, führte zahlreiche chemische Methoden im internistischen Bereich ein. Frerichs erkannte Ehrlichs herausragendes Talent und gab dem jungen Mediziner den nötigen Freiraum für seine intensiven mikroskopischen und farbchemischen Experimente abseits des klassischen Klinikbetriebs. Als Assistenzarzt an der Berliner Charité gelang es Ehrlich, Färbemethoden für die farbliche Differenzierung der Leukozyten im Blut zu entwickeln. Damit gelang die Identifizierung von zahlreichen Erkrankungen des Blutes, insbesondere von Leukämien. Mit der Diazoreaktion veröffentlichte Ehrlich eine neue Untersuchungsmethode für den Harn, die auch bei der Diagnostik des Typhus zum Einsatz kam. (Abb. 4)



Abb. 4 Ehrlichs Diazoreaktion bei Harnproben. Die Rotfärbung des Urins gab einen Hinweis auf eine fieberhafte Erkrankung, z.B. *Typhus abdominalis*

Paul Ehrlich entdeckte 1885, dass Methylenblau eine besondere Affinität zu Nervenzellen und deren Fortsätzen besitzt. Er erkannte, dass chemische Stoffe gezielt nur an bestimmte Strukturen binden, die er Rezeptoren nannte. Diese Färbung nahm er an lebenden Geweben vor und führte damit die sogenannte Vitalfärbung ein. Die Verteilung und Wirkung von Farbstoffen nach der Injektion am lebenden Tier brachte für die Neurologie wichtige Erkenntnisse, z.B. den ersten Hinweis auf die Existenz einer Blut-Hirn-Schranke. (Abb. 5)

Nach Frerichs' plötzlichem Tod im Jahr 1885 übernahm Carl Gerhardt (1883–1902) die Leitung der Klinik. Unter Gerhardt, der von Ehrlich mehr Präsenz im Klinikbetrieb verlangte, fühlte sich Ehrlich in seiner wissenschaftlichen Freiheit stark eingeschränkt, weshalb er 1888 nach Differenzen die Charité verließ. Zudem litt er zu jener Zeit an einer Infektion mit Tuberkulose, die er sich im Labor zugezogen hatte. Durch eine längere Auslandsreise mit seiner Frau in südliche Gefilde kurierte er die Infektion aus. Zurück in Berlin kehrte er nicht mehr in den Klinikbetrieb zurück. Fortan widmete sich Ehrlich nur noch der Laborarbeit und der Forschung.

BEI ROBERT KOCH

Ehrlich forschte zunächst in einem Privatlabor, das von seinem Schwiegervater mitfinanziert wurde. Er führte dort Experimente an Mäusen zu deren Immunantwort auf die Pflanzentoxine Rizin und Abrin durch. 1890 wurde er zum außerplanmäßigen Professor an der Friedrich-Wilhelms-Universität ernannt. Kurz darauf bot ihm Robert Koch an, in sein Institut für Infektionskrankheiten zu wechseln. (Abb. 6)

Die nun folgende Zusammenarbeit mit Koch und später mit Emil von Behring (1854–1917) führte dazu, dass sich Ehrlich kaum noch mit chemischen Stoffen, sondern vorwiegend mit Heilmitteln biologischen Ursprungs und den Grundlagen der Immunologie beschäftigte.

Am 20. Februar 1895 wurde am Institut für Infektionskrankheiten in Berlin unter Robert Koch eine Kontrollstation für die staatliche Prüfung von Diphtherieserum eingerichtet. Aus dieser Prüfstation ging 1896 das eigenständige Institut für Serumforschung und Serumprüfung hervor, dessen Direktor Ehrlich wurde. Im selben Jahr wurde Ehrlich auch zum Geheimen Medizinalrat ernannt.

Das Institut befand sich in einer ehemaligen Bäckerei in Steglitz und war für die anstehenden Aufgaben zu klein und wenig geeignet. „Klein, aber mein!“ kommentierte Ehrlich die Situation. Hinter den Kulissen verhandelte der Ministerialdirektor Friedrich Althoff (1839–1908) vom Preußischen Kultusministerium bereits mit dem Frankfurter Oberbürgermeister Franz Adickes (1846–1915) über einen Neubau und die Verlegung des Serum Instituts an den Main.

IN FRANKFURT AM MAIN

1899 wurde das neue Institut in Frankfurt bezogen. Als Königlich Preußisches Institut für experimentelle Therapie (IET) bot es Ehrlich deutlich bessere Arbeitsmöglichkeiten und erlaubte es ihm, neben den amtlichen Aufgaben der Serumprüfung weiterhin experimentelle Forschung zu betreiben. Schon 1901 kam eine zusätzliche, durch Spendengelder Frankfurter Bürger finanzierte Abteilung für Krebsforschung hinzu. Trotz der räumlichen Enge nahm Ehrlich seine Arbeiten mit Farbstoffen mit Hilfe von Gastwissenschaftlern wieder auf. In seinem Labor im Erdgeschoß des IET, das direkt an sein Arbeitszimmer angrenzte, experimentierte Ehrlich erneut mit Farbstoffen und entwickelte sein Konzept einer Chemotherapie weiter.

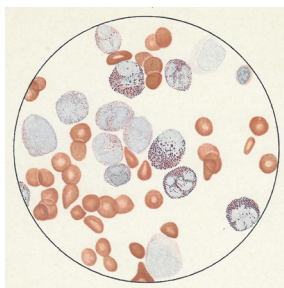


Abb. 5
a) Blutbild bei myeloider Leukämie



b) Ehrlichs Triacidlösung



c) Vitalfärbung bei einer weißen Maus

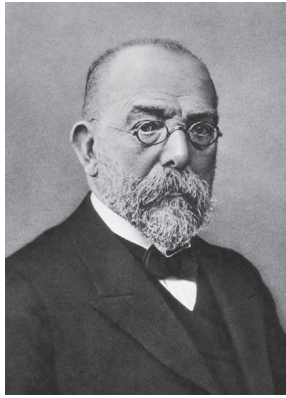


Abb 6 a) Robert Koch



b) Emil von Behring



Abb. 7 Ehrlich in seinem Labor
im Königlichen Institut für
experimentelle Therapie

„Betreten wir Ehrlichs Laboratorium (Abb. 7), so sehen wir zu unserer Überraschung, daß hier manches fehlt, was sonst zum Bestand eines chemischen Laboratoriums gerechnet wird.

In einem mittelgroßen Raum befindet sich ein mächtiger Tisch, auf dem – eng aneinandergereiht – viele Hunderte von Flaschen und Fläschchen mit den verschiedenartigsten Substanzen stehen: anscheinend ein unentwirrbares Chaos, in dem aber Ehrlich, der die Präparate nach einem originellen System geordnet hat, sich vollkommen zurechtfindet. Aus diesem Meer von Gläsern ragt einsam heraus ein großer Bunsenbrenner. Daneben steht ein Kästchen mit Reagenzgläsern. Einige Regale an der Wand mit den gebräuchlichen Reagenzien und Solvenzien vervollständigen die Einrichtung des Laboratoriums, in welchem Ehrlich ohne Assistenz arbeitet.

Kolben und Retorten, Trichter, Bechergläser, Schalen, Kühler, Thermometer und alle anderen Geräte, die sonst zum Handwerkszeuge des Chemikers gehören, würde man hier vergeblich suchen. Ehrlich bedient sich seit Jahren fast ausschließlich des Reagenzglases, um seine orientierenden Beobachtungen zu machen. Das einfache Instrument genügt ihm, um fast jede Reaktion soweit zu verfolgen, daß er sich die richtige Ansicht über deren Verlauf bilden kann. Er ist ein Virtuos in der Kunst des Reagenzglasversuches.“ – Ludwig Benda (1914) in seinem Beitrag zur Festschrift zum 60. Geburtstag von Paul Ehrlich



Abb. 8
Georg-Speyer-Haus, ca. 1910

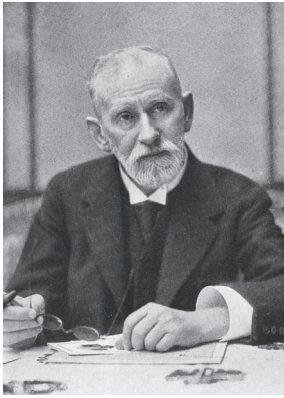


Abb. 9 Ehrlich im letzten Lebensjahr



Abb. 10 a) Paul Ehrlichs Begräbnis



b) Paul Ehrlichs Ehrengrab heute

Mit der Gründung des Georg-Speyer-Hauses 1906 als chemischer Forschungsstätte (Abb. 8) erhielt Ehrlich schließlich die Möglichkeit, seine chemotherapeutischen Arbeiten deutlich zu intensivieren und auf organische Arsenpräparate auszuweiten (siehe unten). Bereits 1910 kam Salvarsan auf den Markt, das erste chemisch hergestellte Mittel gegen eine Infektionskrankheit. Damit wurde das GSH auf einen Schlag weltberühmt.

An Ehrlichs 60. Geburtstag am 14. März 1914 feierte ihn die wissenschaftliche Welt. Eine umfangreiche wissenschaftliche Festschrift mit dem Titel „Paul Ehrlich – Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens“ erschien, die seine Pionierarbeiten in der Hämatologie, Immunologie, Krebsforschung und Chemotherapie würdigte. Zahlreiche Zeitungen und Fachzeitschriften brachten zu seinen Ehren detaillierte Berichte und Sonderausgaben. Ein neuer Seitenflügel für das IET ist ein Geschenk von den Farbwerken und von Casella an Ehrlich (s. Abb. 15). Ein größeres Labor und ein neues Arbeitszimmer sollen ihm die Arbeit erleichtern. Den Bezug der Räumlichkeiten erlebt er aber nicht mehr.

Ehrlichs letzte Jahre waren von ständiger Überarbeitung und schweren Anfeindungen im Zusammenhang mit der Entwicklung und den Nebenwirkungen des Salvarsans geprägt. Obwohl die Salvarsanpräparate einen in der Fachwelt unbestrittenen Fortschritt bedeuteten, gab es einige wenige Ärzte und Publizisten, die, mit teilweise antisemitischen Untertönen, gegen das Salvarsan wetterten, die Preisgestaltung angriffen und die Nebenwirkungen und Todesfälle aufbauschen. Letztlich kam es sogar zu gerichtlichen Auseinandersetzungen, die allesamt zu Ehrlichs Gunsten ausgingen. Ehrlichs Gesundheit litt stark und er musste schließlich auf das Rauchen seiner geliebten Zigarren verzichten. (Abb. 9)

1914 hatte er in der Weihnachtszeit einen leichten Schlaganfall erlitten, von dem er sich aber wieder erholte. Seine letzten Tage verbrachte er zusammen mit seiner Gattin Hedwig Pinkus (1864–1948), seiner Tochter Marianne Landau (1886–1963) sowie deren Kindern in Bad Homburg, wo er sich zur Erholung aufhielt. Am 17. August 1915 traf ihn ein schwerer Herzinfarkt, an dem er am 20. August 1915 im Alter von 61 Jahren in einem Sanatorium in Bad Homburg vor der Höhe verstarb. Er wurde am 23. August auf dem jüdischen Friedhof in Frankfurt am Main in der Rat-Beil-Straße begraben. (Abb. 10)

Das Stifterehepaar Speyer, Ludwig Darmstaedter und das Georg-Speyer-Haus

GEORG UND FRANZISKA SPEYER

Georg Speyer (1835–1902) war ein bedeutender deutscher Bankier, Philanthrop und Mäzen. Er stammte aus einer hochangesehenen jüdischen Familie und hatte 1869 Franziska Gumbert (1844–1909) geheiratet (Abb. 11). Das Ehepaar hatte einen Sohn, der aber aufgrund einer geistigen Behinderung nicht geschäftsfähig war.

Speyer leitete das renommierte Frankfurter Bankhaus Lazard Speyer-Ellissen und galt als einer der reichsten Bürger Preußens. Speyer zeigte ein außergewöhnliches soziales und wissenschaftliches Engagement, indem er Millionenbeträge sowohl in die medizinische Spitzenforschung als auch in den sozialen Wohnungsbau und die Armutsbekämpfung einbrachte. 1901 rief das Ehepaar Speyer die Georg und Franziska Speyer'sche Studienstiftung mit einem Startkapital von einer Million Goldmark ins Leben. Im gleichen Jahr unterstützte Georg Speyer einen Spendenaufruf, um erstmals eine Einrichtung zur Krebsforschung zu gründen, die von Paul Ehrlich geleitet werden sollte.

Georg Speyer starb am 24. April 1902. Seine Ehefrau Franziska Speyer verwaltete das Erbe im Sinne ihres verstorbenen Mannes. Ein Schwerpunkt blieb die gezielte Förderung der Wissenschaft in Frankfurt. Hierbei wurde sie von ihrem Schwager Ludwig Darmstaedter (1846–1927) unterstützt. Darmstaedter hatte 1872 Marie Gumbert (1850–1912), die jüngere Schwester von Franziska Speyer, geheiratet und gehörte damit zum engsten Familienkreis. Er spielte eine Schlüsselrolle im familiären und philanthropischen Netzwerk der Familie Speyer.

LUDWIG DARMSTAEDTER

Ludwig Darmstaedter, Nachfahre einer alteingesessenen jüdischen Familie aus Mannheim, war ein deutscher Chemiker und Wissenschaftshistoriker (Abb. 12). Er hatte in Heidelberg bei Robert Bunsen (1811–1899) und Emil Erlenmeyer (1825–1909) Chemie studiert. Als Industrieller erwarb er sich durch die Gewinnung von Glycerin und Lanolin sowie als bedeutender Mäzen der medizinischen Forschung bleibende Verdienste. Er trat 1874 als Teilhaber in die Berliner Ammoniak- und Glycerin-Fabrik ein, die fortan als Benno Jaffé & Darmstaedter firmierte. Das Unternehmen fusionierte später und nannte sich ab 1900 Vereinigte Chemische Werke AG. Darmstaedter saß im Aufsichtsrat. Die Firma weitete ihre Produktion auf Pharmazeutika aus und brachte unter anderem das patentierte Arsenpräparat Atoxyl auf den Markt.

Als im neugegründeten GSH größere Mengen an Atoxyl für die Forschungsarbeiten benötigt wurden und Ehrlich einen industriellen Partner für die Vermarktung der im GSH entwickelten Arzneimittel suchte, trat Ehrlich mit den Vereinigten Chemischen Werken in Verhandlung. Darmstaedter, der auch Mitglied im Vorstand des GSH war, vermittelte dabei. Kurz vor Abschluss der vertraglichen Vereinbarung kam es jedoch zum Streit. Der frühere Mitinhaber Benno Jaffé (1840–1923) warf Darmstaedter einen Interessenkonflikt vor, da dieser mehr die Position des GSH einnehmen würde. Daraufhin kam der unterschäftsreife Vertrag nicht zustande. Darmstaedter schied aus dem Aufsichtsrat der Vereinigte



Abb. 11
a) Georg Speyer



b) Franziska Speyer



Abb. 12 Ludwig Darmstaedter

Chemische Werke AG aus und widmete sich fortan hauptsächlich seinen Ehrenämtern, wissenschaftlichen Studien und vielfältigen Hobbys.

Darmstaedter war immer ein aufmerksamer Beobachter der experimentellen Wissenschaften gewesen. Er lernte Paul Ehrlich kennen und erkannte seine herausragenden Fähigkeiten. Er machte den Bankier und Mäzen Georg Speyer auf diesen Wissenschaftler aufmerksam, aber der plötzliche Tod Speyers 1902 ließ keine Verbindung mehr zustande kommen. Ludwig Darmstaedter empfahl seiner Schwägerin Franziska Speyer, zu deren engstem Berater er wurde, ein Forschungsinstitut für Paul Ehrlich zu finanzieren und nach ihrem Gatten zu benennen. Franziska Speyer stiftete eine Million Reichsmark zur Gründung des GSH und zum Unterhalt für die ersten Jahre. Darmstaedter war als Vertreter der Stifterfamilie im Stiftungsrat vertreten. Als Franziska Speyer 1909 verstarb, bedachte sie das GSH in ihrem Testament mit einer weiteren Million Mark.

Dank des persönlichen Engagement Darmstaedters im Stiftungsrat blieb das GSH nach der Gründung der Universität weiterhin unabhängig und konnte seine erfolgreiche Arbeit in der Erforschung chemischer Therapien gegen Infektionskrankheiten auch unter Ehrlichs Nachfolger Wilhelm Kolle (1868–1935) fortsetzen.

1926 entschied der Stiftungsrat aus Anlass des 80. Geburtstages von Darmstaedter, ein Denkmal für den Jubilar zu setzen und alle drei Jahre den „Ludwig-Darmstaedter-Preis“ für wegweisende Forschungen in den biologischen und chemotherapeutischen Medizinwissenschaften zu vergeben (Abb. 13). Ehrlichs Witwe Hedwig stiftete in den 1920er Jahren einen Betrag von 90.000 Mark für einen Paul Ehrlich-Fonds. Von 1930 bis 1934 wurde daraus ein Paul-Ehrlich-Preis vergeben, der danach infolge des NS-Regimes zunächst nicht fortgeführt wurde.

1952 wurde der Ludwig-Darmstaedter-Preis mit dem Paul-Ehrlich-Preis zusammengelegt. Heute wird der Paul-Ehrlich-und-Ludwig-Darmstaedter-Preis jedes Jahr am 14. März, dem Geburtstag Paul Ehrlichs, für herausragende Forschungsbeiträge zur Immunologie, Krebsforschung, Hämatologie, Mikrobiologie und experimentellen wie auch klinischen Chemotherapie vergeben.

Ludwig Darmstaedter starb mit 81 Jahren in Berlin. Auch heute noch ist ein Mitglied aus der Familie von Darmstaedter im Stiftungsrat des GSH vertreten.

DIE GRÜNDUNG DES GEORG-SPEYER-HAUSES

Franziska Speyer hatte am 10. März 1904 der „Georg und Franziska Speyerschen Studien-Stiftung“ die Summe von einer Million Mark überlassen. Hiervon sollte zum Andenken an ihren zwei Jahre zuvor verstorbenen Gatten ein Zentralgebäude der geplanten Akademie für praktische Medizin errichtet und „Georg-Speyer-Haus“ genannt werden. Das Projekt ließ sich nicht realisieren, und Franziska Speyer entschloss sich auf Anregung ihres Schwagers Ludwig Darmstaedter, das GSH als rein wissenschaftliches Forschungsinstitut zu planen und es Ehrlich für seine Forschungen zur Chemotherapie zu überlassen (Abb. 14). Nach dem Willen der Stifterin sollte das GSH ein selbständiges, von der geplanten Universität unabhängiges Institut sein. Unter Mitwirkung des preußischen Kultusministeriums, das von Althoff und Friedrich Schmidt-Ott (1860–1856) vertreten wurde, und auf Rat des Oberbürgermeisters Adickes stellten die Frankfurter Behörden im Frühjahr 1905 einen geeigneten Bauplatz östlich des IET an der damaligen Sandhof-Straße zur Verfügung. Bereits am 3. September 1906 wurde das neue Forschungsinstitut unter Beteiligung der staatlichen und

städtischen Behörden sowie wissenschaftlicher Kreise feierlich seiner Bestimmung übergeben. (Abb. 15)

„Ich bin daher allen denen, durch deren Zusammenwirken die Gründung des neuen Instituts ermöglicht wurde, zu aufrichtigstem Dank verpflichtet. Vor allen Dingen gebührt mein wärmster Dank für das Erreichte unserer hochverehrten Frau Speyer, durch deren hohen Sinn und Opferwilligkeit ich heute in reifem Alter die Erfüllung meiner Wünsche miterleben darf. Zugleich muss ich ihrem bewährten Berater, Herrn Dr. Darmstaedter, Dank abstaten für seine stete und wohlwollende Förderung aller wissenschaftlichen Forschung, durch die er bereits einem wichtigen Arbeitsgebiet des Instituts für experimentelle Therapie, der Krebsforschung, erfolgreiche Unterstützung gewährt hat.“
– Worte Paul Ehrlichs aus der Ansprache zur Feier der Eröffnung des GSH

Am 6. November 1909 verstarb Franziska Speyer. Aus dem Nachlass der Stifterin erhielt das GSH eine weitere Zuwendung von einer Million Mark.

Paul Ehrlich leitete das Institut bis zu seinem Tode im Jahre 1915. Im Frühjahr 1917 übernahm Wilhelm Kolle als Nachfolger Ehrlichs neben der Direktion des IET auch die Leitung des GSH. Unterstützt von Ludwig Darmstaedter erachtete er es für höchst wichtig, diesem Forschungsinstitut seine völlige Unabhängigkeit und Selbständigkeit zu erhalten. Die Mittel zur Erhaltung des Instituts gewährte bisher die Studienstiftung, für deren Verwaltung ein besonderes Kuratorium Sorge trug. Seit der Gründung der Frankfurter Universität gab es zahlreiche Versuche, das GSH in die Universität einzugliedern. Der Vorstand der Studienstiftung – die noch andere wissenschaftliche Einrichtungen, darunter einige Universitätsinstitute unterstützte – beschloss, der Anregung von Kolle und Darmstaedter folgend, die Errichtung einer selbständigen Stiftung „Georg Speyer-Haus“, deren Satzung am 22. Juli 1921 die Genehmigung des preußischen Staatsministeriums erhielt. In der Satzung wurde festgelegt, dass das GSH ein von der Frankfurter Universität völlig unabhängiges Forschungsinstitut ist, das der chemotherapeutischen Wissenschaft und den damit zusammenhängenden Disziplinen dient. Das GSH wurde von einem aus fünf Mitgliedern bestehenden Vorstand geführt. Beide Institute, das IET und das GSH, waren voneinander unabhängig, standen aber verwaltungs-



Abb. 13 Plakette, die dem Preisträger des Ludwig Darmstaedter-Preises überreicht wurde

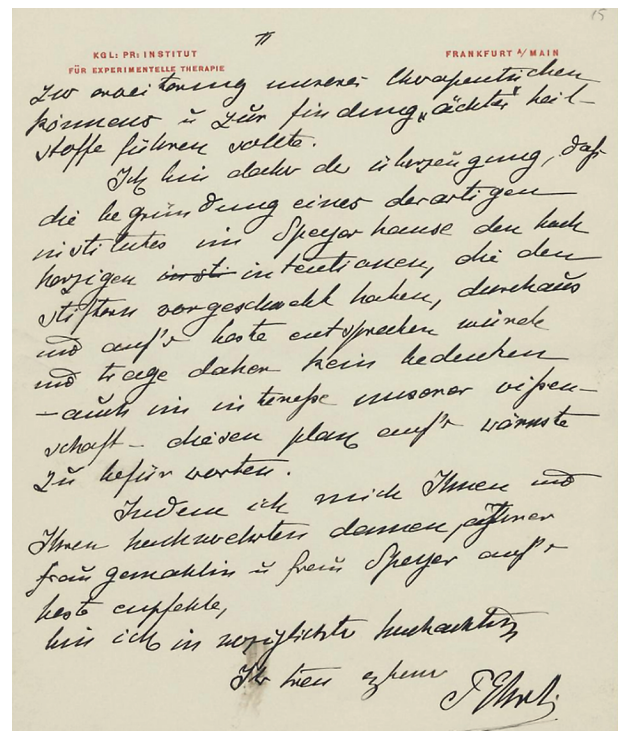


Abb. 14 In einem Brief an Ludwig Darmstaedter erläutert Paul Ehrlich sein Konzept für die zukünftige chemische Forschung im Speyer-Haus

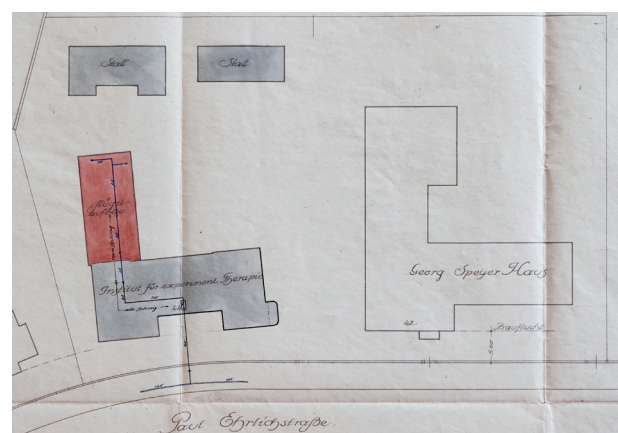


Abb. 15 Lageplan IET (mit Anbau eines neuen Seitenflügels in rot) und GSH

technisch in Personalunion, da der jeweilige gemeinsame Direktor beiden Einrichtungen vorstand. Die Personalunion bestand bis 1986.

Bei einer Prüfung durch den Bundesrechnungshof wurde die personelle und finanzielle Verflechtung zwischen dem staatlichen Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und der privaten Stiftung GSH als institutioneller Interessenkonflikt bemängelt. Dies verletzte die Grundsätze der wirtschaftlichen Trennung und der staatlichen Neutralität. Seit 1986 besitzt das GSH eine vollständig eigene, unabhängige wissenschaftliche Leitung. Eine räumliche Trennung erfolgte in den folgenden Jahren (bis 1990) durch den Umzug des PEI aus Frankfurt in einen eigenständigen Neubau nach Langen, südlich von Frankfurt. Das GSH verblieb in Frankfurt und konnte den alten Gebäudekomplex weiterhin nutzen.

DAS GEORG-SPEYER-HAUS UNTER PAUL EHRLICH

Als Direktor des GSH ging für Paul Ehrlich ein Traum in Erfüllung. In diesem privaten Institut konnte er seine Forschungsschwerpunkte frei wählen und seine Mitarbeiter ohne die Einschränkungen der öffentlichen Verwaltung verpflichten. Mit der Leitung von zwei benachbarten Instituten in Personalunion mit ähnlicher wissenschaftlicher Ausrichtung boten sich ihm nun optimale Forschungsmöglichkeiten.

Ehrlich untergliederte das GSH in zwei große Abteilungen. In der chemischen Abteilung beschäftigte Ehrlich zahlreiche Chemiker für seine Forschung. Er war für Synthesen und Analytik nun nicht mehr auf externe Kooperationen angewiesen, sondern konnte die Arbeiten selbst durchführen lassen.

Die chemische Abteilung wurde durch eine biologische Abteilung ergänzt, in der Mediziner und Biologen arbeiteten. Die synthetisierten Stoffe wurden hier in Tierversuchen auf ihre Tauglichkeit als Arzneimittel untersucht. In Anlehnung an das Prüfkonzept für die im IET geprüften Antitoxine wurden Tierversuche zur Bewertung von Toxizität und Wirksamkeit von Farbstoffen und Arsenverbindungen eingeführt und als Standardmodelle etabliert.

Tabelle 1 Mitarbeitende bei der Abteilungen

Abteilung	Name	Beruf	Zeitraum der Anstellung
Chemische Abteilung	Julius von Braun	Chemiker	1906 – 1907
	Hugo Schmitz	Chemiker	1906 – 1907
	Alfred Bertheim	Chemiker	1906 – 1914
	Ludwig (Louis) Benda	Chemiker	1906 – 1915
	Robert Kahn	Chemiker	1908 – 1915
	Hugo Bauer	Chemiker	1909 – 1935
	Paul Karrer	Chemiker	1912 – 1918
Biologische Abteilung	Rudolf Franke	Mediziner	1904 – 1906
	Wilhelm Roehl	Mediziner	1906 – 1908
	Carl Hamilton Browning	Bakteriologe	1906 – 1907
	Sahachiro Hata	Bakteriologe	1909 – 1910
Chemische und Biologische Abteilung	Ragnhild Gulbransen	Laborassistentin	1906 – 1914
	Frida Leupold	Laborassistentin	1907 – 1928

Ehrlich selbst behielt seinen Arbeitsplatz im IET, der aus einem bescheidenen Büro und einem angrenzenden Labor bestand. Täglich besuchte er das angrenzende GSH am späten Vormittag und führte Arbeitsgespräche mit den Mitarbeitern in beiden Abteilungen. Arbeitsanweisungen pflegte er auf Kartons in Postkartenformat (sogenannte „Blöcke“) zu notieren und an die Mitarbeiter verteilen zu lassen. (Abb. 16)

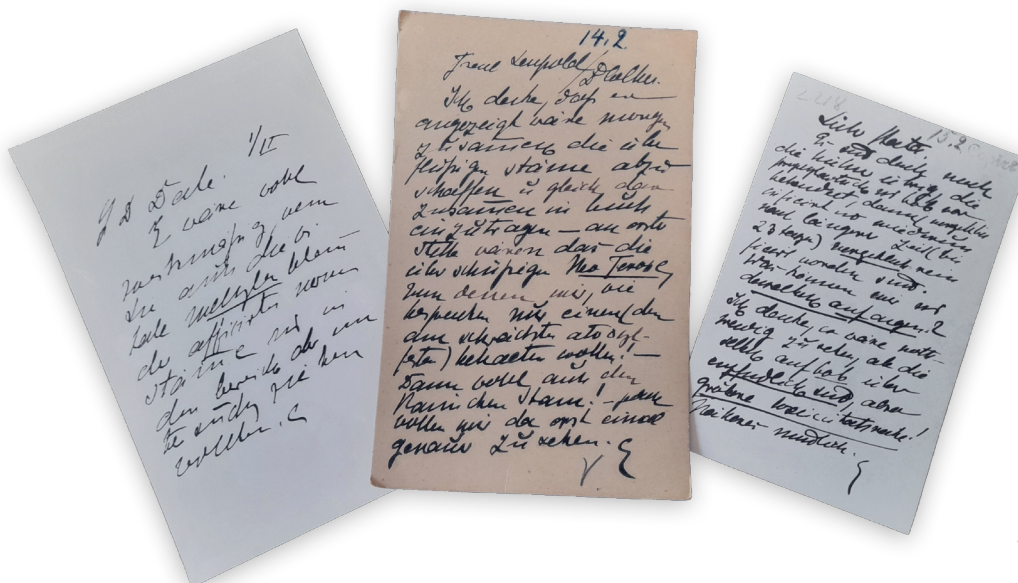


Abb. 16 Arbeitsanweisungen (Blöcke) für Henry Dale, Sahachiro Hata und Frida Leupold

DAS GEORG-SPEYER-HAUS UNTER PAUL EHRLICHS NACHFOLGERN

Bedingt durch Ehrlichs Tod und die Kriegseignisse stockten die Forschungsaktivitäten am GSH. Erst 1917 war die Nachfolge geklärt: Wilhelm Kolle wurde Direktor von IET und GSH. Unter seiner Leitung wurde die Weiterentwicklung der Salvarsan-Präparate fortgesetzt. Insbesondere die Einführung der Silbersalvarsane ist eng mit seinem Namen verknüpft.

Kolle drängte auf eine räumliche Erweiterung beider Institute und konnte dies in den Jahren 1920–1922 durch einen Verbindungsbau zwischen den Gebäuden von IET und GSH realisieren (Abb. 17). Durch das räumliche Zusammenwachsen der Institute konnte ein Großteil der Infrastruktur zusammengelegt werden. Die beiden vorher getrennten Bibliotheken, die Spülküchen und Teile der Tierhaltungen wurden gemeinsam betrieben.

Kolle ließ auch ein repräsentatives Gedenkzimmer im Empire-Stil einrichten, um das Erbe des Institutsgründers zu bewahren. 1924, am 70. Geburtstag Ehrlichs, wurde der Raum eingeweiht.

Unter der Leitung von Wilhelm Kolle wurde die Zell- und Gewebekultur als neuer Forschungsbereich am GSH aufgenommen. Die Ärztin Hildegard Vollmar (1896–1944) entwickelte zu Beginn der 1930er Jahre wegweisende Methoden, um das Verhalten lebender Zellen in der Zellkultur und im Brutei sichtbar zu machen. Durch die Mikrokinematographie (Kombination aus Mikroskop und Filmkamera) konnte Vollmar zum ersten Mal aufzeichnen, wie sich normale und bösartige Zellen verhalten, wie sie sich teilen und wie sie auf chemische Substanzen und Bestrahlung reagieren.

Mit der Machtergreifung der Nationalsozialisten im Jahr 1933 brach das dunkelste Kapitel der Institutsgeschichte an. Kolle hatte eine deutschnationale Einstellung. Er konnte die Entlassung von vier jüdischen Wissenschaftlern, darunter auch dem Leiter der chemischen Abteilung Hugo Bauer (1874–1944), anfangs noch verhindern. Alle hatten im ersten Weltkrieg gedient und konnten das Frontkämpferprivileg in Anspruch nehmen.

Bei der Frankfurter Wissenschaftlichen Woche, einer großen Tagung mit rund 150 geladenen in- und ausländischen Gästen, die vom 2. bis 9. September 1934 stattfand und von Kolle in seiner Funktion als Direktor des GSH organisiert und hauptsächlich vom GSH finanziert wurde, war der Einfluss des NS-Regimes schon sehr hoch. Zahlreiche Grußworte und Ansprachen verdeutlichten dies ebenso wie die Aufnahme des Themas „Erbbiologie“ in das Programm. Kolle ließ die zahlreichen Reden und politischen Ansprachen unabhängig von



Abb. 17 IET und GSH, seit 1922 durch die Errichtung eines Zwischenbaus verbunden

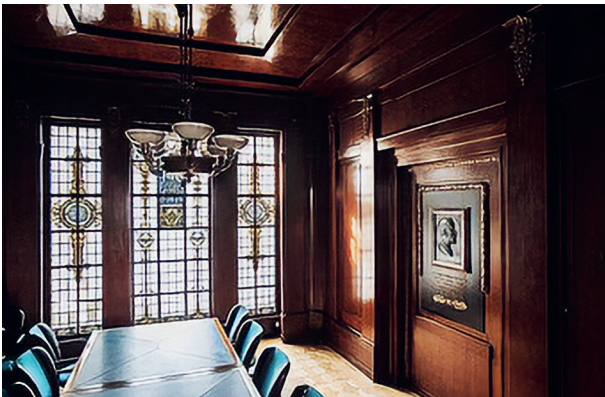


Abb. 18 Gedenkzimmer



Abb. 19 Der Name Paul Ehrlichs im Schriftzug über dem Eingang zum Gedenkzimmer war während der NS-Zeit verdeckt. Die Bohrlöcher im Marmor sind noch erkennbar.

den wissenschaftlichen Ergebnissen der Tagung separat herausgegeben. Die Vorträge der Tagungsabschnitte, erschienen in drei Bänden (1. Erbbiologie, 2. Carcinom und 3. Bakteriologie, Serologie, Immunität und Chemotherapie), konnten separat erworben werden. Alle vier jüdischen Wissenschaftler des GSH, darunter auch die Chemiker Hugo Bauer und Eduard Strauß (1890–1952), waren mit Vorträgen im Tagungsprogramm vertreten.

Nach dem Tod von Kolle im Frühjahr 1935 wurde Richard Otto (1872–1952) Direktor beider Institute. Mit Inkrafttreten der Nürnberger Gesetze verloren alle jüdischen Mitarbeiter ihre Arbeitsplätze und wurden zum 31.12.1935 entlassen.

Die nachfolgende systematische „Arisierung“ machte vor dem GSH nicht halt. Um die Stiftung zu erhalten, durften der Name der jüdischen Stifterfamilie nicht mehr genannt werden. Die Stiftung wurde in „Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.“ umbenannt und die Satzung geändert. Das Andenken an Paul Ehrlich wurde in der Öffentlichkeit totgeschwiegen; die seit 1910 bestehende Paul-Ehrlich-Straße wurde 1938 umgetauft. Das Gedenkzimmer im IET blieb jedoch unangetastet. Schriften und Kunstwerke mit Paul Ehrlich als Motiv wurden nicht mehr öffentlich präsentiert, blieben aber erhalten. (Abb. 18 und 19)

Der Forschungsschwerpunkt des GSH wurde entsprechend der bisherigen Forschung von Otto auf die Entwicklung und Prüfung von Fleckfieberimpfstoffen gelegt. Die Position des Abteilungsleiters für die Krebsforschung wurde nach der Entlassung des jüdischen Wissenschaftlers Wilhelm Caspari (1872–1944) nicht mehr besetzt. Der Bereich Krebsforschung, eigentlich am IET angesiedelt, wurde mit der Zellforschung unter Hildegard Vollmar zusammengelegt.

Mit Beginn des Zweiten Weltkriegs kamen die regulären Forschungsarbeiten am GSH zum Erliegen. Es wurde hauptsächlich an Fleckfieberimpfstoffen gearbeitet. Diese Impfstoffe wurden in der von Otto am GSH neu eingerichteten

Fleckfieberabteilung geprüft und für die Wehrmacht auch selbst hergestellt.

Bei den Luftangriffen auf Frankfurt wurden 1944 große Teile des IET zerstört (Abb. 20). Das GSH überstand die Bombennächte weitgehend unbeschadet. Auch das Gedenkzimmer blieb erhalten. Für die Folgejahre mussten zahlreiche Mitarbeiter des IET in den Räumlichkeiten des GSH untergebracht werden oder in eine Außenstelle nach Marburg umziehen.

DIE NEUAUSRICHTUNG IN DER NACHKRIEGSZEIT

Unmittelbar nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs im Jahr 1945 leitete die US-amerikanische Militärverwaltung in Abstimmung mit den hessischen Behörden die Wiedergutmachung des nationalsozialistischen Unrechts ein. Die antisemitischen Namensänderungen wurden widerrufen und das Institut erhielt seinen Traditionsnamen „Georg-Speyer-Haus“ und seine frühere Satzung zurück. Das IET wurde zu Ehren seines ersten Direktors in



Abb. 20 Zerstörungen am IET durch Bombentreffer 1944

„Paul-Ehrlich-Institut“ (PEI) umbenannt. Das PEI wurde von der nach Kriegsende zuständigen amerikanischen Militärverwaltung 1947 in die Zuständigkeit des Bundeslandes Hessen übergeben und blieb bis zur Übernahme durch den Bund im Jahr 1972 eine hessische Landesbehörde.

Richard Prigge (1896–1967), der 1949 die Nachfolge von Richard Otto als Direktor von PEI und GSH antrat, stand vor extremen finanziellen Problemen. Das Stiftungsvermögen war nach der Währungsreform von ehemals 10 Millionen Mark auf nur noch 130.000 Mark geschrumpft, während zeitgleich die überlebenswichtigen Lizenzzahlungen für das Syphilis-Medikament Salvarsan ausgelaufen waren. Das GSH hatte kaum noch Einnahmen. Die finanzielle Lage stabilisierte sich in letzter Minute durch die vom Land Hessen vermittelte Aufnahme des GSH in das Königsteiner Abkommen, welches eine gemeinsame Finanzierung bedeutender Forschungseinrichtungen durch die Bundesländer festlegte.

Erst 1954 konnte der Wiederaufbau des PEI abgeschlossen werden. Das GSH konnte zwar erhalten werden, verlor aber als chemisch ausgerichtetes Forschungsinstitut zunehmend an Bedeutung. Die wissenschaftliche Landschaft hatte sich drastisch verändert. Die Entdeckung und der Siegeszug des Penicillins sowie anderer Antibiotika machten die Salvarsane zunehmend entbehrlich. Das GSH musste sich in den Nachkriegsjahren inhaltlich neu orientieren und nahm unter Prigge Forschungen zur Tuberkulose und zur Pharmakologie auf.

1962 übernahm Günther Heymann (1917–2014) kommissarisch die Leitung beider Institute, bis 1966 der spätere Nobelpreisträger Niels Kaj Jerne (1911–1994) zum Direktor berufen wurde. Jerne erhielt schon bald einen Ruf und verließ das Institut, um die Leitung des Basel Institute for Immunology zu übernehmen. Heymann wurde erneut kommissarischer Direktor.

Die rasche Zunahme an neuen biologischen Produkten und Prüfmethode, verbunden mit einer schwierigen Raum- und Personalsituation am PEI, zwang den jeweiligen gemeinsamen Direktor, immer mehr amtliche Aufgaben durch das Personal des GSH übernehmen zu lassen um den behördlichen Aufgaben nachkommen zu können. Auch die Übernahme des PEI durch den Bund im Jahr 1972 änderte an dieser Situation wenig. 1974 wurde Hans Dieter Brede (1921–1998) zum Leiter beider Institute berufen. Nach einer Prüfung durch den Bundesrechnungshof 1984 wurde eine Trennung der Institute zum 31.12.1985 eingeleitet. Der Amtssitz des PEI wurde mit dem Bezug eines Neubaus nach Langen verlegt,

während das GSH am alten Standort in Frankfurt verblieb. Von den damals 30 als Mitarbeiter des GSH geführten Personen wechselten 27 zum PEI nach Langen, da sie zuvor Aufgaben des PEI ausgeführt hatten.

Ab 1987 begann die räumliche Abkoppelung des Paul-Ehrlich-Instituts. Mit der öffentlichen Einweihung des neuen PEI im Mai 1990 in Langen wurde die Trennung der Bundesbehörde von der Stiftung GSH abgeschlossen.

1987 übernahm Helga Rübsamen-Schaeff (*1949) die Leitung des Georg-Speyer-Hauses. Sie intensivierte die immunologische Forschung im Institut zum Zeitpunkt des ersten Auftretens der AIDS-Erkrankung in Deutschland. Dank der engen Nachbarschaft mit der Universitätsklinik konnten in Deutschland erstmals HIV-Stämme aus Patienten isoliert und charakterisiert werden, die ihren Weg in diagnostische Tests fanden und so dem Institut über viele Jahre Lizenzeinnahmen brachten. 1993 wechselte Rübsamen-Schaeff zur Firma Bayer als Leiterin der Virologie.

Bis zu seinem Tode 1998 übernahm Brede erneut die Leitung des GSH. Seine Bemühungen galten neben der Forschung insbesondere der Modernisierung des Instituts. Der gesamte Gebäudekomplex wurde von 1995 bis 1997 aus Mitteln von Bund und Land kernsaniert und modernisiert.

Unter der Leitung von Bernd Groner (*1946) wurde seit 1998 die Forschung im Bereich der Tumorbilogie stärker betont und die Zusammenarbeit mit der Universität, dem Universitätsklinikum und weiteren lokalen und nationalen Forschungseinrichtungen intensiviert. Wichtige Erfolge waren die klinische Erprobung neuer Krebsmedikamente und der erste erfolgreiche Einsatz der Gentherapie in Europa zur Behandlung eines erblichen Immundefekts bei erwachsenen Patienten.

Im August 2013 wird Florian Greten (*1972) Direktor des GSH. Die Forschung wird weiter auf die Tumorbilogie fokussiert und kommt in der Umbenennung des Instituts in „Georg Speyer Haus – Institut für Tumorbilogie und experimentelle Therapie“ zum Ausdruck.

Die Begründung der Chemotherapie

Schon während seines Medizinstudiums hatte sich Ehrlich mit großer Hingabe den histologischen Färbungen gewidmet und unzählige Stunden – oft bis tief in die Nacht – mit Färbexperimenten an Zellen und Geweben verbracht. Die Lektüre einer Arbeit über die chronische Bleivergiftung von Emil Heubel (1838–1912) lieferte damals den entscheidenden gedanklichen Grundstein für Ehrlichs spätere Entdeckungen. Heubel wies nach, dass sich Blei nach einer Vergiftung in den verschiedenen Organen (wie Leber, Niere oder Herz) in völlig unterschiedlichen Konzentrationen anreichert, und bewies damit, dass bestimmte Gewebe eine spezifische, chemische Anziehungskraft (Affinität) für bestimmte Stoffe besitzen. Ehrlich erkannte das Prinzip und übertrug es auf seine Gewebefärbungen: So wie Farbstoffe ganz bestimmte Zellen einfärben, so lagern sich auch Gifte und Medikamente nur in ganz bestimmten Organen ab. Aus dieser Erkenntnis heraus entwickelte Ehrlich die Idee der „selektiven Toxizität“. Es müsse Medikamente geben, die aufgrund ihrer chemischen Affinität gezielt nur Krankheitserreger angreifen und zerstören, ohne das umliegende menschliche Gewebe zu schädigen. Die Relation der heilenden Dosis (dosis curativa – C) zur maximalen, von den Versuchstieren noch ertragenen Dosis (dosis tolerata – T) betrachtete er als Maßstab für den Wert eines Heilmittels im Tierversuch, den er als chemotherapeutischen Index bezeichnete (siehe hierzu Tabelle 2 S. 24). Der Weg für die Suche nach den „Zauberkugeln“ war vorgezeichnet.

VOM METHYLENBLAU ZUM ATOXYL

An der Charité weitete Ehrlich ab 1879 seine farbanalytischen Untersuchungen zunächst auf menschliche Blutaussstriche aus und verlagerte den Fokus auf die Reaktion lebender Gewebe und Organismen mit Farbstoffen. Für seine Habilitationsschrift „Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus“ (1885) injizierte er Farbstoffe in lebende Tiere, um den Sauerstoffverbrauch und die Reduktionsprozesse direkt an Zellen und lebenden Organen zu studieren.

Ehrlich entdeckte, dass der synthetische Farbstoff Methyleneblau eine besondere Affinität zu lebenden Nervenzellen besitzt. Der Stoff färbte die Nervenfortsätze in lebendem Gewebe selektiv intensiv blau an, während das umliegende Gewebe blass blieb. Die Affinität von Methyleneblau im Tierversuch zu lebenden Nervenzellen führte Ehrlich zu dem Gedanken, die Eignung dieses Farbstoffs als Arzneimittel am Menschen zu untersuchen.

Methyleneblau war ursprünglich 1876 von Heinrich Caro (1834–1910) bei der BASF als reiner Textilfarbstoff entwickelt worden. Für die medizinische Anwendung war dieser zunächst ungeeignet, da herstellungsbedingt giftige Rückstände aus Zink und Arsen enthalten waren. (Abb. 21)

Der Chemiker August Laubenheimer (1848–1904) von den Farbwerken Hoechst hatte sich bereits um 1890 für Ehrlichs Farbstoffstudien interessiert und hatte „Fühlung“ aufgenommen. Es entwickelte sich in der Folge eine vertrauensvolle Zusammenarbeit, indem Ehrlich von den Farbwerken Farbstoffe und Reagenzien erhielt und im Gegenzug über seine Ergebnisse und Erfahrungen berichtete. (Abb. 22)

Paul Ehrlich überzeugte die Farbwerke Hoechst, die mittlerweile Methyleneblau in ihre Produktpalette aufgenommen hatten, für ihn ein für medizinische Zwecke gereinigtes Präparat herzustellen, um dessen pharmakologische Eigenschaften zu erforschen: Zusammen mit dem Gefängnisarzt Arthur Leppmann (1854–1921) konnte Ehrlich mit dem Methyleneblau medicinale eine schmerzstillende Wirkung beim Menschen nachweisen.

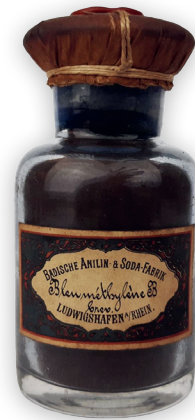


Abb. 21 Historisches Standgefäß Methyleneblau, BASF

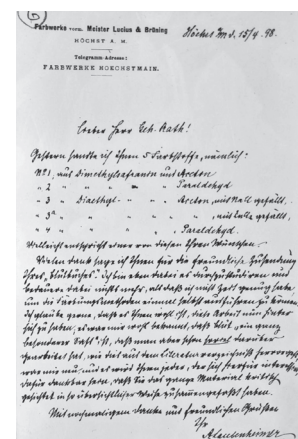


Abb. 22 Brief von August Laubenheimer an Paul Ehrlich über Farbstoffe

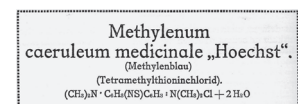


Abb. 23 Methyleneblau medicinale „Hoechst“, das erste industriell hergestellte antimikrobielle Arzneimittel galt als Spezifikum bei Malaria



Abb. 24 Ehrlich beim Reagenzglasversuch

Aufgrund der Anwendbarkeit von Methylenblau zur Färbung von *Plasmodium falciparum*, dem Erreger von Malaria, probierte Ehrlich gemeinsam mit dem Direktor des Krankenhauses Moabit Paul Guttman (1834–1893) den Einsatz bei zwei Malariapatienten aus, der erfolgreich verlief. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass geeignete Farbstoffe Krankheitserreger gezielt angreifen können, ohne den Wirtskörper zu schädigen.

Die Farbwerke brachten das Methylenblau unter der Bezeichnung *Methylenum caeruleum medicinale* „Hoechst“ als Schmerzmittel, Malaria-Therapeutikum und zur inneren und äußeren Desinfektion auf den Markt. Damit gilt Methylenblau als das erste Chemotherapeutikum, d.h. das erste chemisch synthetisierte Arzneimittel, in der Medizingeschichte. (Abb. 23)

Ehrlich nahm seine Untersuchungen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch Farbstoffe mehr als zehn Jahre später – nach dem Umzug nach Frankfurt – wieder auf. Dort lernte er den Frankfurter Chemiker und Fabrikanten Arthur von Weinberg (1860–1943) kennen, mit dem ihn bald eine enge Kooperation und tiefe Freundschaft verband. Weinberg, dessen Casella-Werke bisher vor allem Farbstoffe synthetisierten, begann sich auch für Arzneimittel zu interessieren und gründete eine pharmazeutische Abteilung.

Der dort angestellte Chemiker Ludwig (Louis) Benda (1873–1945) stand Ehrlich für chemische Arbeiten zur Verfügung. (Abb. 24)

Ehrlich konzentrierte sich nun primär auf Untersuchungen an Trypanosomen, einzelligen Parasiten, die gefährliche Tropenkrankheiten bei Menschen und Tieren verursachen. Ein von ihm etabliertes Infektionsmodells bei der Labormaus mit einem Stamm von *Trypanosoma brucei*, dem Auslöser der Rinderkrankheit „Nagana“, brachte gut reproduzierbare Ergebnisse. Hiermit testete er zusammen mit dem japanischen Gastwissenschaftler Kiyoshi Shiga (1870–1957) ab dem Jahr 1901 über 100 synthetische Farbstoffe. Auch der spätere Medizin-Nobelpreisträger Henry Hallett Dale (1875–1968), der sich für ein viermonatiges Praktikum im IET aufhielt, war in die Farbstoffversuche eingebunden.

Als einzige wirksame Substanz in diesem Modell stellte sich ein rotfärbender Baumwollfarbstoff vom Benzopurpurin-Typ heraus. Aufgrund seiner Wirkung gegen die Nagana-Krankheit erhielt dieser Farbstoff den Namen Naganarot. Die Substanz zeigte in Laborversuchen eine biologische Aktivität, war aber schlecht wasserlöslich und führte zu schweren Gewebereizungen. Durch das Einführen von Sulfonsäuregruppen entstand das gut wasserlösliche Trypanrot. Ehrlich und Shiga konnten 1904 nachweisen, dass Trypanrot Mäuse, die mit Trypanosomen infiziert waren, vollständig heilt. Trypanrot war damit das erste im Labor maßgeschneiderte Medikament gegen eine Infektionskrankheit.

Ehrlich musste feststellen, dass die Parasiten im Laufe mehrmaliger Behandlungen eine Widerstandsfähigkeit (Resistenz) gegen die Azofarbstoffe entwickelten, die er „Festigkeit“ nannte. Um dieses Problem zu vermeiden, strebte er eine einmalige Behandlung mit einer möglichst hohen Dosierung an. Mit Hilfe dieser „*Therapia magna sterilisans*“ sollten die Erreger auf einen Schlag vernichtet werden. Außerdem wechselte er die Farbstoffklasse. Benda synthetisierte ein Chlorderivat des Parafuchsins für ihn, das Trypanosan. Dieses war in der Lage, selbst Trypanosomen-Stämme abzutöten, die bereits eine vollständige Festigkeit gegen Trypanrot entwickelt hatten.

DER ERREGER DER SYPHILIS WIRD ENTDECKT

Die Syphilis war um 1900 eine unheilbare, chronische Krankheit, die durch sexuellen Kontakt übertragen wurde. Die Medizin teilte den Verlauf in drei Stadien ein, die von schmerzlosen Geschwüren an den Geschlechtsteilen über Hautausschläge bis hin zu zerstörenden Knoten und Geschwüren in den Organen und Knochen reichten. Im gefürchteten Endstadium führte die Krankheit durch den Befall des Nervensystems zu fortschreitender Lähmung, Demenz und Wahnsinn, weshalb zahllose Betroffene in psychiatrischen Anstalten endeten. Mit Quecksilber-Kuren (als Salben, Pillen oder Dampfbäder) wurde versucht, die Krankheit zu therapieren, was oft zu schweren Vergiftungen führte.

Am 3. März 1905 entdeckten Fritz Schaudinn (1871–1906) und Erich Hoffmann (1868–1959) an der Charité den Erreger der Syphilis. Das im mikroskopischen Präparat blasse schraubenförmige Bakterium wurde zunächst *Spirochaeta pallida* benannt und später als *Treponema pallidum* bezeichnet. 1906 entwickelte August von Wassermann (1866–1925) die weltweit erste zuverlässige Blutuntersuchung zum Nachweis einer Syphilis-Infektion (Wassermann-Test).

Die Forscher gingen damals aufgrund der Körperform und Beweglichkeit von einer Verwandtschaft zwischen Trypanosomen und Spirochäten aus. Damit war es für Ehrlich naheliegend, seine anlaufenden chemotherapeutischen Untersuchungen im Georg-Speyer-Haus von den Trypanosomen auf die Spirochaeten auszuweiten.

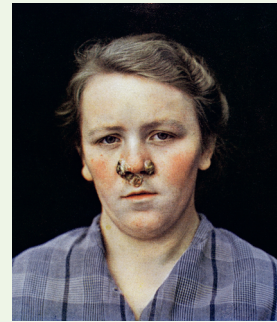


Abb. 25 Sekundärstadium der Syphilis

Einen weiteren Ansatz sah Ehrlich in der Kombinationstherapie von Trypanrot mit arsenhaltigen Mitteln, denen auch eine Wirksamkeit gegen Trypanosomen nachgesagt wurde. Zusammen mit Shiga prüfte er die Wirkung eines 1863 von dem Apotheker Pierre Jacques Antoine Béchamp (1816–1908) entwickelten Arsenpräparats Atoxyl, das dieser für „arsensaures Anilid“ hielt. Ehrlich ließ die Untersuchungen allerdings nicht im Tierversuch, sondern nur im Reagenzglas durchführen, wobei keine Wirkung auf Trypanosomen festzustellen war.

Inzwischen war Shiga nach Japan zurückgekehrt und die Arbeiten ruhten. Erst als sich die Inbetriebnahme des Georg-Speyer-Hauses abzeichnete und Ehrlich mit Alfred Bertheim (1879–1914) den ersten Chemiker am eigenen Institut einstellen konnte, wurden die chemotherapeutischen Arbeiten fortgeführt.

Die bisher von Ehrlich untersuchten Trypanosomen-Erkrankungen waren wissenschaftlich hochinteressant, spielten aber in Deutschland – im Gegensatz zu den tropischen Ländern – keine besondere Rolle. Demgegenüber gehörte die Syphilis zu den gefürchtetsten Infektionskrankheiten und hatte eine immense medizinische, gesellschaftliche und kulturelle Bedeutung. Ein wirksames Heilmittel existierte noch nicht. Die Standardbehandlung bestand aus hochgiftigen, monatelangen Quecksilber-Kuren, die den Körper oft mehr schädigten als heilten.

Als die Arbeitsgruppe um Paul Uhlenhuth (1870–1957) 1905 nachwies, dass die organische Arsenverbindung Atoxyl eine therapeutische Wirkung nicht nur gegen Trypanosomen, sondern auch gegen Spirillosen (Hühnerspirillose, Kaninchensyphilis) besitzt, nahm Ehrlich die Arbeiten mit dem Atoxyl wieder auf. Der frisch entdeckte Syphilis-Erreger wurde ein attraktives Ziel für seine chemotherapeutische Forschungen.

Für die Rekurrens-Infektion (Rückfallfieber), ebenfalls eine Spirillose-Erkrankung des Menschen, hatte Ehrlich bereits ein funktionierendes Tiermodell, mit dessen Hilfe er die Wirkung einer Substanz auf Spirochaeten abschätzen konnte. Für die Syphilis selbst musste erst noch ein geeignetes Tiermodell gefunden werden.

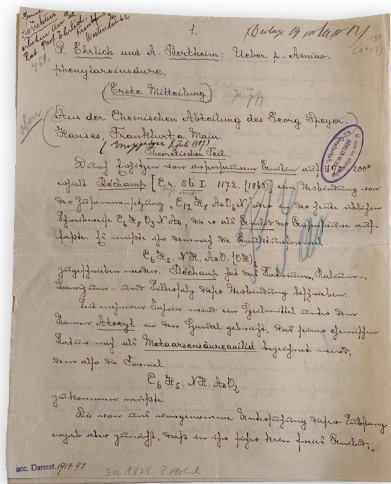


Abb. 26 Erste Seite des handgeschriebenen Manuskripts von Ehrlich & Bertheim (1907): Über p-Aminophenylarsinsäure : Erste Mitteilung. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 40



Abb. 27 Paul Ehrlich bespricht mit seinen Mitarbeitern in der Biologischen Abteilung des GSH den Tierversuch an einer Ratte

DAS ATOXYL-MOLEKÜL – GRUNDLAGE FÜR DIE SUCHE NACH DER ZAUBERKUGEL

In der Zwischenzeit hatte sich das Atoxyl für den Einsatz beim Menschen als ungeeignet erwiesen.

Trotzdem befasste sich Ehrlich intensiv mit der Substanz. Nach einigen orientierenden Reagenzglasversuchen kamen ihm jedoch Zweifel an der bisher von Béchamp angenommenen Struktur des Atoxyls. Sein Mitarbeiter Bertheim entschlüsselte die chemische Struktur schließlich als Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure. Die auf diesen Untersuchungen resultierenden ersten Publikationen aus dem GSH erzielten große Beachtung. (Abb. 26)

Das von Ehrlich als Arsanil bezeichnete Atoxyl bot durch seine jetzt entdeckte Reaktionsfähigkeit vielversprechende Variationsmöglichkeiten, um die Eigenschaften gezielt chemisch zu modifizieren: Einerseits musste die Toxizität für den Menschen (von Ehrlich als „Organotropie“ bezeichnet) verringert werden. Andererseits galt es, die schädigende Wirkung auf die Krankheitserreger, die „Parasitotropie“, zu erhöhen. Ehrlich sagte: „Wir müssen zielen lernen, chemisch zielen lernen“.

Die frühere Beobachtung, dass Atoxyl im Reagenzglas (in vitro) gegenüber Trypanosomen unwirksam war, führte Ehrlich zu der Annahme, dass fünfwertige Arsenverbindungen im Organismus erst zu dreiwertigen Verbindungen reduziert werden müssen, um wirksam zu werden.

VOM ATOXYL ZUM SALVARSAN

Mit Inbetriebnahme des GSH verfügte Ehrlich über deutlich mehr Ressourcen und konnte bei den Untersuchungen zu den Atoxyl-Derivaten viel systematischer vorgehen, als dies bei den Farbstoffversuchen je möglich war. Nachdem die beiden Abteilungen des Speyer-Hauses personell besetzt waren, konnte der Forschungsbetrieb voll aufgenommen werden. In der chemischen Abteilung wurden aus dem Atoxyl nach Ehrlichs Ideen systematisch Hunderte von Arsenobenzolen synthetisiert. Jede neue Substanz erhielt in den Laborbüchern eine eigene fortlaufende Nummer, wobei sich die ersten dreihundert Nummern auf die

vorher schon im IET untersuchten Farbstoffvarianten bezogen. Atoxyl selbst hatte als käuflicher Ausgangsstoff für die Versuchsreihen keine eigene Präparate-Nummer.

In der chemischen Abteilung wurden die Arsenobenzol-Derivate synthetisiert, die in der biologischen Abteilung auf ihre Toxizität und auf ihre Wirksamkeit in Tierversuchen geprüft wurden. (Abb. 27)

Präparat Nr. 306 (Acetylatoxyl, Arsacetin)

Das erste erfolgversprechende Derivat wurde durch die Einführung einer Acetylgruppe in die Aminogruppe von Atoxyl synthetisiert. Acetylatoxyl (Präparat 306), war im Vergleich zu Atoxyl chemisch stabiler, bei Labortieren weniger akut giftig und zeigte eine exzellente Wirkung gegen Trypanosomen. Eine kuriose Erscheinung an den Versuchsmäusen – sie begannen sich nach der Injektion im Kreis zu drehen – wurde nicht als Warnzeichen erkannt.

Zügig brachten die Farbwerke die Substanz unter dem Handelsnamen Arsacetin auf den Markt. Die Anwendung am Menschen verlief zunächst ohne Probleme, aber dann stellte sich heraus, dass Arsacetin eine spezifische Toxizität für den Sehnerv besaß und – genau wie sein Vorgänger Atoxyl – bei Patienten zu irreparablen Degenerationen bis hin zur Erblindung führen konnte. Arsacetin wurde daraufhin nicht mehr vermarktet. (Abb. 28)

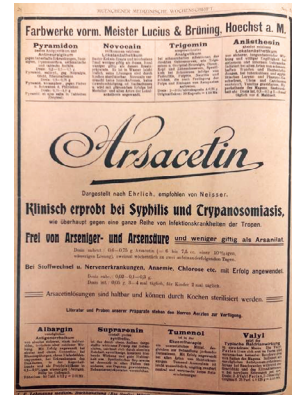


Abb. 28 Werbeanzeige für Arsacetin aus einer Zeitschrift

Präparat Nr. 418 (Arsenophenylglycin, Spirasyl)

Als nächste dreiwertige Arsenverbindung entwickelte Ehrlich 1907 das Arsenophenylglycin (Präparat Nr. 418), das sich im Mäusemodell ebenfalls als wenig toxisch, aber hochwirksam erwies. Im Tierversuch gelang damit erstmals die von Ehrlich angestrebte „therapia sterilisans magna“, das heißt die Heilung einer Infektion mit einer einzigen hochdosierten Injektion. Noch im selben Jahr wurde das Medikament mit guter Wirksamkeit am Menschen getestet. Es traten keine neurologischen Störungen auf, aber bei einem Teil der Patienten kam es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen mit heftigen allergischen und toxischen Reaktionen. Infolgedessen kam das Präparat nicht in den Handel.

Präparat 594

Das Präparat 594, eine fünfwertige Arsenverbindung, erwies sich in den Labortests durchaus als wirksam, aber Ehrlich lehnte weitere Prüfungen rundweg ab, weil er davon überzeugt war, dass nur dreiwertige Arsenverbindungen therapeutisch einsetzbar wären. Er übersah dabei, dass das fünfwertige Arsen im menschlichen Gewebe zu dreiwertigem Arsen reduziert werden kann.

Später stellte sich heraus, dass das Mittel – entgegen Ehrlichs Annahme – hervorragend wirkte und durch die Stabilität des fünfwertigen Arsens sogar die orale Einnahme ermöglichte. Diese erste als Tablette verfügbare Arsenverbindung war stabil an der Luft, nur schwach toxisch und wurde in großem Umfang gegen Syphilis, Amöbenruhr und Malaria eingesetzt. Das Präparat kam 1921 in Frankreich als Stovasol auf den Markt. In Deutschland wurde das Präparat ab 1925 von den IG Farben als Spirocid vermarktet. Spirocid unterlag nicht der für die Salvarsanprodukte ab 1926 geltenden staatlichen Prüfpflicht.

Hata und die Tierversuche

Im März 1909 kam Sahachiro Hata (1873–1938), ein Schüler des Mitentdeckers des Pestbazillus Shibasaburo Kitasato (1853–1931), als Gastwissenschaftler an das GSH (Abb. 29). Hata, dessen Aufenthalt in Deutschland von der japanischen Regierung finanziert wurde, hatte als Bakteriologe schon sehr viel Erfahrung mit Tierversuchen, insbesondere durch Untersuchungen über die Pest. Deshalb setzte Ehrlich ihn in der biologischen Abteilung ein und beauftragte ihn mit der biologisch-experimentellen Prüfung aller bisher im Speyerhaus hergestellten Präparate. Bevor Hata an das Institut kam, wurden die Farbstoffe und Arsenverbindungen an Mäusen und Ratten getestet, die mit Trypanosomen infiziert waren. Ferner konnte Recurrens (Rückfallfieber), eine Spirillen-Erkrankung (durch Spirochaeta obermeieri) des Menschen, im Mäuseexperiment sehr gut nachvollzogen werden. Hata standardisierte die Versuchsabläufe und entwickelte sich je einen Referenzstamm mit hoher Virulenz für Maus und Ratte. Die Wirksamkeit gegen Recurrens bei diesen Versuchstieren ließ sich durch die Beobachtung der klinischen Krankheitserscheinungen und durch die Verringerung oder das Verschwinden der Erreger aus dem Blut mittels Blutausstrichen sehr gut dokumentieren.

Hata nutzte die Mäuseversuche auch dazu, um auf toxische Anzeichen zu achten. Insbesondere Zittern und „tanzende Bewegungen“ waren ihm als Anzeichen für eine Schädigung des Nervensystems bekannt. Präparate, deren Injektion solche Erscheinungen bewirkten, wurden als zu toxisch bewertet und sofort aus dem Programm genommen. Das von Uhlenhuth beschriebene Modell der Hühnerspirillose erwies sich als sehr gut geeignet, um die Wirksamkeit der Präparate auf Spirochaeten auszuweiten. Die standardisierte

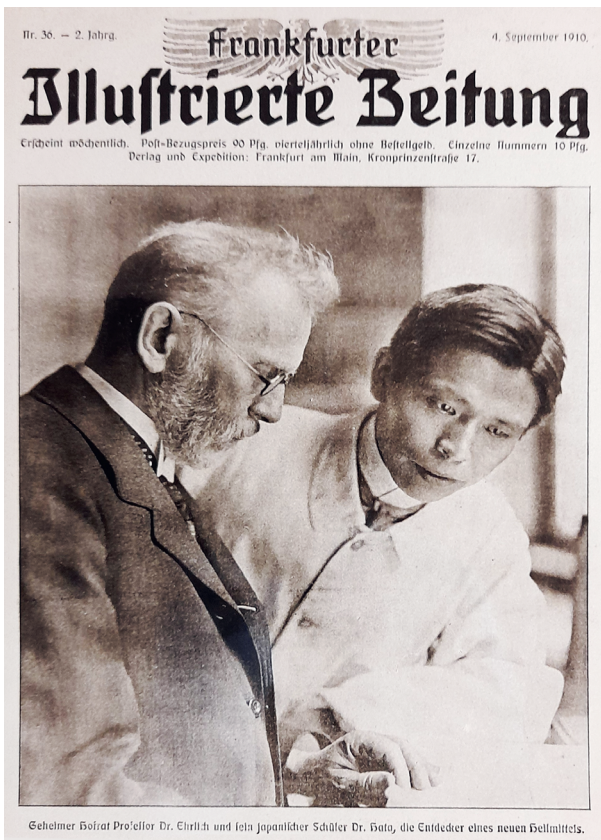


Abb. 29 Ehrlich und Hata

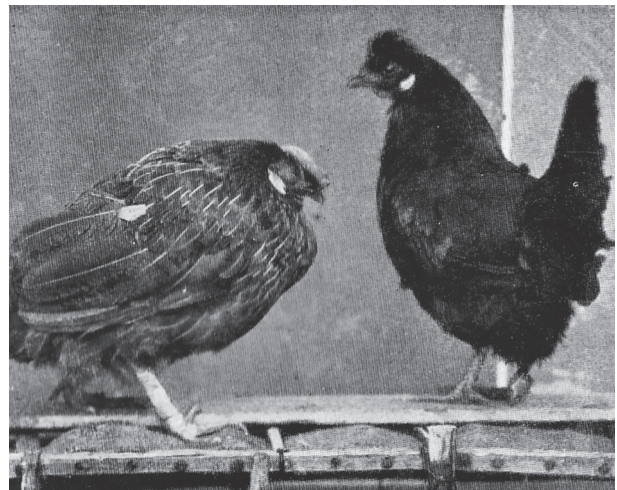


Abb. 30 Tierversuche zur Wirksamkeitsprüfung

a) Hühnerspirillose: links – Huhn, unbehandelt auf dem Höhepunkt der Infektion, rechts – Huhn nach der Behandlung



b) Mit Syphilis-Infizierte Kaninchenhoden vor und nach der Behandlung mit 606

Durchführung der Versuche zu Recurrens und Hühnerspirillose führten zu gut reproduzierbaren Erkrankungen und einer vergleichenden Bewertung der Behandlungserfolge. Die Resultate beider Versuchsmodelle lagen in nur wenigen Tagen vor.

Für die Untersuchung der Syphilis gab es – außer der Infektion bei Primaten – lange Zeit kein geeignetes Versuchstiermodell, bis Forscher an der Universität Pavia durch spezielle Techniken die Übertragung auf Kaninchen ermöglichten. Hata reiste noch im Frühjahr 1909 nach Italien, um sich dort persönlich in diese spezielle Übertragungstechniken einweisen zu lassen. Hata brachte die in Italien isolierten Erregerstämme mit nach Frankfurt in das GSH. (Abb. 30)

Ehrlich bat Hata, sämtliche Atoxyl-Derivate „therapeutisch-biologisch“ zu analysieren, auch solche, die vorher schon einmal getestet worden waren. Akribisch und mit großem Fleiß widmete sich Hata dieser Aufgabe. Dem Tierversuch vorgeschaltet, wurde die Wirksamkeit im Reagenzglas untersucht, in dem das zu prüfende Mittel gelöst und mit physiologischer Kochsalzlösung verschieden stark verdünnt wurde. Diese Verdünnungen wurden mit gleichem Volumen von etwa 30–40-fach verdünntem trypanosomen- oder spirillenhaltigen Blut im Reagenzglas gemischt und nach einer Stunde auf Beweglichkeit der Erreger unter dem Mikroskop mit Hilfe der Dunkelfeldbeleuchtung untersucht. Erst wenn das Präparat hier eine Erreger-reduzierende Wirkung zeigte, schloss sich der Tierversuch an.

Hata stellte eine Kaskade von Tierversuchen mit für die damalige Zeit hoch-standardisierter Durchführung zusammen, die eine vergleichende Bewertung der bisher entwickelten Präparate erlaubte. Die Proben wurden zunächst im Mäusemodell auf Toxizität und

LOUIS BENDA UND DAS VERGESSENE PRÄPARAT 592

Louis Benda hatte 1907 bei Casella eigenständig eine Nitrophenolarsinsäure synthetisiert, die wegen unzureichender Löslichkeit und Handhabbarkeit nicht direkt einsetzbar war. Am 8. Oktober 1907 traf die Substanz zur Reduktion in Ehrlichs Labor ein. Die Probe, die im Laborjournal von Paul Ehrlich die Registriernummer 592 erhielt, geriet allerdings in Vergessenheit, bis diese schließlich in Hatas Versuchsreihen einbezogen wurde. Er stellte fest: „Tatsächlich sind beide Lösungen [592 und 606] in ihrer Toxizität und Wirksamkeit, wie wiederholte Untersuchungen ergeben haben, ganz gleich“ und erläuterte weiter:

Das Dioxydiamidoarsenobenzol (592) löst sich nicht in Wasser, sondern nur in mit Natronlauge alkalisch gemachtem Wasser. Das salzsaure Salz dieser Verbindung (606) löst sich in Wasser zwar langsam, aber endlich ganz klar auf. Ob man das Präparat 592 in Natronlauge löst oder das salzsaure Salz (606) mit Natron alkalisiert, ergibt ein gleiches Resultat; bei beiden bildet sich nämlich das Natriumsalz von Dioxydiamidoarsenobenzol. Trotzdem ziehen wir das saure Salz 606 dem 592 für die Heilversuche vor, weil der bei der Neutralisierung frisch ausgefallene Niederschlag sich mit weniger Alkali leichter auflöst als das trockene 592, so daß die Endlösung weniger stark alkalisch ist. – (Hata: Chemotherapie der Spirillosen, S. 20–22) (Abb. 31)



Abb. 31 Louis Benda

Wirksamkeit gegen Recurrens getestet. Die toxikologisch unauffälligen und wirksamen Präparate wurden anschließend auf die Wirksamkeit bei der Hühner-Spirillose geprüft. Waren auch diese Versuche erfolgreich, kamen die aufwändigen Kaninchenmodelle zum Einsatz.

Anhand des therapeutischen Index ließ sich die Qualität der Präparate in den einzelnen Wirksamkeitsprüfungen vergleichen. Je kleiner der Indexwert (nach Ehrlichs ursprünglicher Definition), desto sicherer das Medikament, da die Heilungsdosis weit unter der Vergiftungsgrenze lag.

Tabelle 2 Prüfung von verschiedenen Arsen-Präparaten bei der Hühnerspirillose

Präparatename	Präparatenummer	Dosis curata C	Dosis tolerata T	Therapeutischer Index (C/T)
Atoxyl	–	0,03	0,06	1:2
Arsacetin	Präparat 306	0,03	0,1	1:3,3
Arsenophenylglycin	Präparat 418	0,12	0,4	1:3,3
Amidophenolarsenoxyd	Präparat 599	0,0015	0,03	1:20
Dioxydiamidoarsenobenzol	Präparat 606	0,0035	0,2	1:58

So konnte Hata nachweisen, dass das Präparat 606 allen bisherigen Präparaten überlegen war und die Tiere binnen kürzester Zeit vollständig von Syphilis heilte. Das jetzt auch Ehrlich/Hata 606 oder Arsphenamin genannte Präparat war bereit für die klinische Erprobung.

Durch die sehr aufwändigen Tierexperimente drohten Paul Ehrlich die Mittel auszugehen. Er erhielt eine Förderung von 10.000 \$ durch die Rockefeller-Foundation.

Klinische Erprobung

Nachdem sich das Präparat 606 in den bisherigen Versuchen im Labor und in den Tierversuchen bestens bewährt hatte, galt es die Erprobung am Menschen in Angriff zu nehmen. Es gab zu jener Zeit weder eine Gesetzgebung für derartige Arzneimittel noch Vorgaben für klinische Studien. Ehrlich hatte aus der fehlgeschlagenen Markteinführung von Kochs Tuberkulin als Therapeutikum für die Tuberkulose ebenso gelernt wie aus der erfolgreichen Einführung des Diphtherie-Heilserums. Aus den Erfahrungen mit Arsacetin (Präparat Nr. 306) und Arsenophenylglycin (Präparat Nr. 418), die sich in der Klinik nicht bewährten, zog Ehrlich die fundamentale Erkenntnis, dass erfolgreich verlaufene Tierversuche noch keine klinische Sicherheit am Menschen garantieren. Organotoxische Nebenwirkungen, wie Neurotoxizität oder Überempfindlichkeitsreaktionen, traten erst in der humanmedizinischen Praxis zutage. Ehrlich beschloss, vor der Markteinführung eine klinische Prüfung an einer großen Anzahl von Personen durchzuführen, damit auch gravierende Nebenwirkungen erkannt werden können.

Um sich vor der großangelegten Erprobung abzusichern, bat Ehrlich den ihm gut bekannten Arzt Konrad Alt (1862–1922), Leiter der Heil- und Pflgeanstalt in Uchtsprunge, erste orientierende Tests zur Verträglichkeit an einigen Syphilis-Patienten in Spätstadien der Erkrankung (Paralyse, Tabes) durchzuführen. Vor den Tests an schwerkranken Patienten mit Paralyse injizierten sich die beiden durchführenden Oberärzte das Mittel zunächst selbst, um die Verträglichkeit zu prüfen. Danach erst erhielten 23 Kranke 0,3 Gramm von 606 injiziert. Die Patienten zeigten kaum Nebenwirkungen und die Dosis von 0,3 Gramm wurde als *dosis tolerata efficiens* festgelegt. Eine dauerhafte Heilung war nicht zu erwarten, aber es zeigte sich bei diesen schwer betroffenen Patienten ein Verschwinden der Erreger und eine Verbesserung der klinischen Symptome, die auf eine gute klinische Wirksamkeit hindeuteten. Da Alts Patienten alle im Spätstadium waren, kontaktierte er Ende Januar 1910 Ernst Schreiber (1868–1929), Arzt an der Städtischen Krankenanstalt Altstadt von Magdeburg. Schreiber testete das Präparat erfolgreich an 27 Akutfällen der Syphilis und sah einen rasanten Rückgang der Geschwüre und Hautausschläge.



Abb. 32 Verpackung und Versendung der Präparate durch Mitarbeiter des GSH

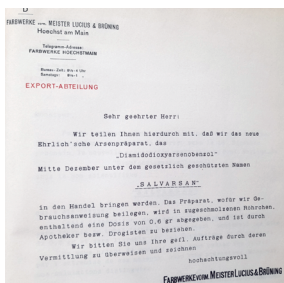


Abb. 33 Das Präparat 606 wird von den Farbwerken Hoechst unter dem Namen Salvarsan („heilendes Arsen“) mit einer groß angelegten Werbekampagne auf den Markt gebracht



Abb. 34 Erste Seite der Gebrauchsinformation von Salvarsan

Ehrlich verschickte daraufhin das 606 an ihm persönlich gut bekannte Klinikdirektoren und Spezialisten. Jeder behandelnde Arzt erhielt das Präparat kostenlos, wurde aber gebeten, über die Behandlungsergebnisse an Ehrlich zu berichten. Dosis und Verabreichungsart sowie der klinische Verlauf und jede Nebenerscheinung sollten dokumentiert und nach Frankfurt gemeldet werden.

Am 3. März 1910 hielten Alt und Schreiber vor der Medizinischen Gesellschaft in Magdeburg Vorträge über die ersten klinischen Untersuchungen des Präparats 606. Paul Ehrlich selbst stellte die klinischen Ergebnisse zu Präparat 606 gemeinsam mit Hata und Schreiber am 19. April 1910 auf dem Kongress für Innere Medizin in Wiesbaden vor. Dieser Auftritt gilt als die eigentliche Geburtsstunde der modernen Chemotherapie und löste weltweites Aufsehen aus. Die Ergebnisse vieler laufender Studien wurden schnell an die Öffentlichkeit getragen. Fast wöchentlich gab es neue Berichte, teilweise sogar in der Tagespresse. Im GSH und bei den Farbwerken gingen immer mehr Nachfragen nach dem neuen Mittel ein.

Im August 1910 hatte Ehrlich bereits mehr als 3.000 Berichte über Patienten gemeldet. Als erste Nebenwirkungen auftraten, passte Ehrlich umgehend die Behandlungsrichtlinien an. Als er erkannte, dass die zuerst empfohlene intramuskuläre oder subkutane Injektion zu stark reizend und oft schmerzhaft war, schwenkte er umgehend auf die intravenöse Anwendung um. Zudem optimierte er die Dosierung und die Behandlungsintervalle.

Durch dieses System gelang es Ehrlich, vor der offiziellen Markteinführung Ende 1910 klinische Daten von weit über 10.000 behandelten Patienten auszuwerten. Dies sicherte den Erfolg des weltweit ersten modernen Chemotherapeutikums trotz seiner inhärenten Risiken ab. Alle Ampullen zur Erprobung von 606 wurden im GSH hergestellt, geprüft, abgepackt und verschickt. Die Farbwerke produzierten und lieferten das Arsacetin (Atoxyl) und die weiteren Ausgangsmaterialien. Insgesamt wurden mehr als 65.000 Ampullen für die klinischen Prüfungen bereitgestellt. (Abb. 32)

Nachdem sich der Erfolg des Präparats 606 im Sommer 1910 abgezeichnet hatte, begannen die Farbwerke, die industrielle Produktion in Angriff zu nehmen. Die Umstellung auf den Industriebetrieb stellte sich als schwierig heraus. Die ersten Chargen entsprachen nicht den Erwartungen. Durch eine intensive Kooperation der Chemiker von GSH und Farbwerken konnte die Produktion ab November 1910 anlaufen. Im Dezember 1910 wurde das Präparat 606 von den Farbwerken Hoechst unter dem Namen Salvarsan („heilendes Arsen“) mit einer groß angelegten Werbekampagne auf den Markt gebracht. (Abb. 33)

Das Endprodukt wurde weiterhin im GSH auf Toxizität und Wirksamkeit in der biologischen Abteilung unter der Aufsicht von Paul Ehrlich getestet. Dies wurde auf der Umverpackung vermerkt. Damit wurde eine externe Qualitätskontrolle, auch ohne eine staatliche Regelung, durchgeführt. Ohne „Freigabe“ durch das GSH kam keine Charge auf den Markt. (Abb. 34)



Im GSH ist ein Labor der Chemischen Abteilung im baulichen Zustand von 1906 erhalten geblieben. Das „Salvarsan-Labor“ ist nicht öffentlich zugänglich, kann aber nach Absprache besichtigt werden.

Ausgewählte Literatur

BIOGRAPHIEN UND HANDBÜCHER ÜBER PAUL EHRLICH

Apolant, Hugo und andere (Hrsg.): Paul Ehrlich: Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Festschrift zum 60. Geburtstag des Forschers. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1914.

Lazarus, Adolf: Paul Ehrlich: mit einem Bildnis Ehrlichs. Wien / Leipzig: Rikola Verlag, 1922.

Marquardt, Martha: Paul Ehrlich als Mensch und Arbeiter. Erinnerungen aus dreizehn Jahren seines Lebens (1902–1915). Stuttgart / Berlin / Leipzig: Deutsche Verlags-Anstalt, 1924.

Venzmer, Gerhard: Paul Ehrlich: Leben und Wirken. Stuttgart: Mundus-Verlag, 1948.

Loewe, Hans: Paul Ehrlich: Schöpfer der Chemotherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1950.

Marquardt, Martha: Paul Ehrlich. Berlin / Heidelberg: Springer-Verlag, 1951.

Himmelweit, Fred (Hrsg.): The Collected Papers of Paul Ehrlich: In Four Volumes Including a Complete Bibliography. London / New York: Pergamon Press, 1956–1962.

Satter, Heinrich: Paul Ehrlich: Begründer der Chemotherapie. Eine Biografie. München: Kindler, 1962.

Silverstein, Arthur M.: Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obsession. San Diego / San Francisco / New York: Academic Press, 2001.

Hüntelmann, Axel C.: Paul Ehrlich: Leben, Forschung, Ökonomien, Netzwerke. Göttingen: Wallstein Verlag, 2011.

Hüntelmann, Axel C. (Hrsg.): Paul Ehrlich – Ein Lebensweg von der Histologie über die Immunologie zur Chemotherapie. Berlin / Heidelberg: Springer-Verlag, 2020.

ORIGINAL ARBEITEN PAUL EHRLICHS

Sämtliche Originalarbeiten Ehrlichs sind auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Institut, mit der Möglichkeit zum Herunterladen, aufgelistet: <https://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich-node.html>



WICHTIGE ÜBERSICHTSARBEITEN UND HANDBÜCHER ZU DEN SALVARSAN-PRÄPARATEN

Ehrlich, Paul (Hrsg.): Abhandlungen über Salvarsan (Ehrlich-Hata-Präparat 606 gegen Syphilis). Gesammelt und mit einem Vorwort und Schlußbemerkungen herausgegeben. 4 Bände. München: J. F. Lehmann Verlag, 1911–1914.

Kolle, Wilhelm / Zieler, Karl (Hrsg.): Handbuch der Salvarsantherapie mit Einschluss der experimentellen, biologischen und chemischen Grundlagen. 2 Bände. Berlin / Wien: Urban & Schwarzenberg, 1924–1925.

Kolle, Wilhelm / Leupold, Frida: „Die staatliche Prüfung der Salvarsanpräparate und ihre experimentellen Grundlagen“. Arbeiten aus dem Staatsinstitut für experimentelle Therapie und dem Georg-Speyer-Hause zu Frankfurt a. M. Heft 18. Jena: Fischer Verlag, 1927.

Interessengemeinschaft Farbenindustrie AG (Hrsg.): Die Anwendung der Salvarsan-Präparate. Frankfurt am Main-Höchst: Pharmakobotanisch-Wissenschaftliche Abteilung Bayer-Meister Lucius, 1939.

Impressum

Die Broschüre wurde verfasst von Dr. Klaus Cußler,
Georg-Speyer-Haus, Frankfurt am Main.

Herausgeber

Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V.
Varrentrappstraße 40 – 42
60486 Frankfurt a. M.

Mit Dank an Prof. Dr. Christoph Meinel und
Dr. Gisela Boeck für die kritische Durchsicht des
Manuskripts.

Layout und Satz

Sascha Jaeck, Frankfurt am Main

Druck

Onlineprinters GmbH, Fürth

Abbildung Titelseite

Georg-Speyer-Haus, Paul Ehrlich und Salvarsan. Die
Abbildungen entstammen dem Archiv und der Sammlung
des Georg-Speyer-Hauses.

Abbildungen

Die Abbildungen entstammen dem Archiv und der
Sammlung des Georg-Speyer-Hauses mit folgenden
Ausnahmen:

Abb. 2: Institut für Geschichte der Medizin und Ethik in der
Medizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Abb. 3b, 5b, 6a, 6b, 21: Robert-Koch-Institut in Berlin

Abb. 10a, 20, 24, 27, 28, 29, 32: Instituts für Stadtge-
schichte Frankfurt am Main

Abb. 15, 26: Staatsbibliothek zu Berlin, Preußischer
Kulturbesitz

Historische Stätten der Chemie

