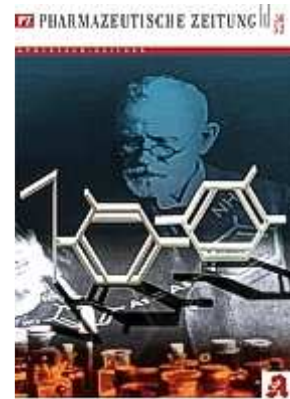


100 Jahre Salvarsan

Chemisch auf Erreger zielen

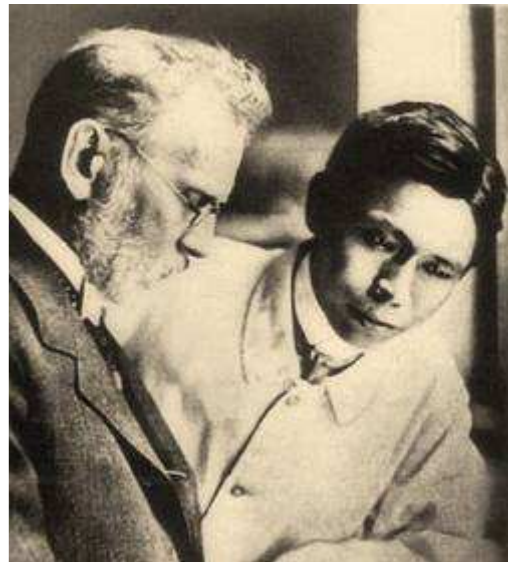
Von Axel Helmstädter / Vor genau 100 Jahren brachten die Farbwerke Hoechst die organische Arsenverbindung Arsphenamin (Dioxydiamidoarsenobenzol) unter dem Namen Salvarsan® in den Handel. Die von Paul Ehrlich und Mitarbeitern zur Marktreife entwickelte Substanz war das erste wirksame Therapeutikum gegen die »Lustseuche« Syphilis und das erste systematisch entwickelte Chemotherapeutikum überhaupt.



Der Arzt Paul Ehrlich (1854 bis 1915) vereinigte Interessen und Eigenschaften, die sich bei der Entwicklung des neuartigen Chemotherapeutikums exzellent ergänzten (1): Seine herausragende Beobachtungsgabe paarte sich mit einem überdurchschnittlichen Interesse für Chemie.

Besonderes Interesse zeigte Ehrlich seit Studienzeiten an der Anfärbung von Blutkörperchen und Mikroorganismen. Offensichtlich war es möglich, Farbstoffe gezielt in Mikroorganismen einzubringen, die sich daraufhin anfärbten, während das umgebende Gewebe farblos blieb. Damit war der Beweis einer selektiven Aufnahme von Stoffen in Mikroorganismen erbracht, die im Idealfall für diese Organismen toxisch, für den menschlichen Organismus hingegen unschädlich sein sollten. Dieser Gedanke faszinierte Ehrlich so sehr, dass er Jahre seines Lebens damit zubrachte, Substanzen chemisch so zu modifizieren, dass sie diese Anforderungen erfüllten.

Sein Motto lautete: »Wir wollen den Parasiten an erster Stelle möglichst isoliert treffen, das heißt wir müssen zielen lernen, chemisch zielen lernen. Die Methoden hierzu bieten eine möglichst vielseitige Variation der in Betracht kommenden Stoffe auf dem Weg der chemischen Synthese!« Das heute absolut geläufige Verfahren, Stoffe chemisch zu modifizieren und dadurch in ihrer Wirksamkeit zu verstärken und zu spezifizieren, war zu Ehrlichs Zeiten revolutionär. Die Markteinführung von Salvarsan® bestätigte seine Strategie eindrucklich.



Paul Ehrlich und sein Mitarbeiter Sahachiro Hata (1873 bis 1938), der Salvarsan an Hunderten von Tieren testete.

Foto: PZ/Archiv

Ehrlich-Hata 606

Bereits 1863 hatte der französische Apotheker und Pharmakologe Antoine Béchamp (1816 bis 1908) eine organische Arsenverbindung synthetisiert, die wegen ihrer vermeintlich geringen Toxizität den Namen »Atoxyl« erhielt. 1905 stellte sich heraus, dass sie gegen Trypanosomen, die Erreger der Schlafkrankheit, wirksam war (2, 3). Bei klinischen Prüfungen in Ostafrika beobachtete man allerdings eine Schädigung des Sehnervs. Diese dramatische Nebenwirkung machte einen routinemäßigen Einsatz des Präparates unmöglich, wollte man nicht das Erblinden der Patienten riskieren. Ehrlich begann daraufhin, ganz im Sinne seines »chemischen Zielens«, mit systematischen Molekülvariationen, um die, wie wir heute sagen würden, »therapeutische Breite« des Mittels zu vergrößern. Eine Reihe glücklicher Umstände begünstigte seine Arbeit, so die Errichtung des »Georg-Speyer-Hauses« in Frankfurt. Das durch die Stiftung einer Bankierswitwe geförderte Forschungsinstitut wurde 1906 eröffnet und stand ihm exklusiv zur Verfügung. Dabei waren Geduld und ein unerschütterlicher Glaube an das damals neue Konzept gefragt, denn erst nach mehreren Hundert Versuchen stellten sich erste Erfolge ein.



Die nationale französische Liga gegen die venerische Gefahr warnt vor den damals häufigen tödlichen Erkrankungen. Plakat von 1926

Foto: picture-alliance

Arsenophenylglycin, die Verbindung mit der Seriennummer 418, erwies sich im Tierversuch als wirksam gegen Spirochäten und als wenig toxisch. Ähnlich wie Atoxyl wurde sie gegen die afrikanische Schlafkrankheit getestet, wobei allerdings die klinische Prüfung durch ostafrikanische Tropenärzte enttäuschte (4).

1906 wurde Ehrlich von den Entdeckern des Syphilis-Erregers, Fritz Schaudinn (1871 bis 1906) und Erich Hoffmann (1868 bis 1959), auf die enge Verwandtschaft zwischen Trypanosomen und dem Erreger der »Lustseuche«, *Treponema pallidum*, aufmerksam gemacht (3, S. 52). Insofern lag es nahe, die Forschungen auch auf die Syphilis auszuweiten,

eine Aufgabe, die Ehrlich dem japanischen Gastwissenschaftler Sahachiro Hata (1873 bis 1938) übertrug. Er hatte die Technik, Kaninchen mit Syphilis zu infizieren, aus Tokio mitgebracht, womit erstmals ein brauchbares Tiermodell zur Verfügung stand (3, S. 52).

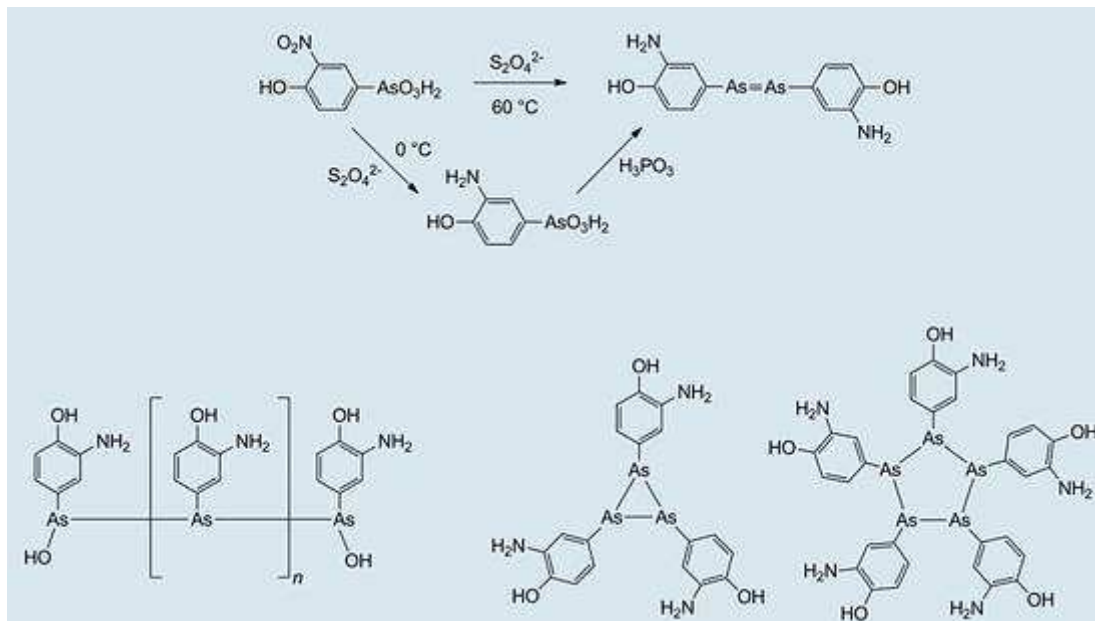
Hata untersuchte systematisch alle im Speyer-Haus in den letzten drei Jahren hergestellten Verbindungen und identifizierte Substanz 606 als das wirksamste Agens. Ehrlich und sein Mitarbeiter Alfred Bertheim (1879 bis 1914) hatten die Substanz durch Reduktion von 3-Nitro-4-Hydroxyphenylarsonsäure mit Natriumdithionit erhalten. Ein zweistufiges, in mehrfacher Hinsicht vorteilhafteres Verfahren wurde 1920 von Christiansen eingeführt (5).

Die im Vergleich zu anderen organischen Arsenverbindungen geringere Toxizität der Verbindung 606 wurde auf die geänderte Oxidationsstufe des Arsens zurückgeführt, die Ehrlich und Bertheim analog der natürlichen Bioaktivierung im Körper von As(V) zu As(III) bewusst herbeigeführt hatten (6, S. 217). Seit den 1950er-Jahren indes wird die auf Ehrlich zurückgehende und noch heute gewöhnlich abgebildete Struktur bestritten. Nach heutiger Ansicht besitzt Arsphenamin keine Arsen-Doppelbindung, sondern liegt – wenigstens in konzentrierter Lösung – als Polymer oder Ringstruktur vor (5). Beide Formen sind chemotherapeutisch wirksam, können aufgrund ihrer Größe aber nicht in Säugetierzellen eindringen (3, S. 51 f.).

Intuitiv lagen die Frankfurter Forscher richtig, und »Ehrlich-Hata 606« sollte schließlich als Salvarsan[®] Marktreife erlangen. Es war die erste sicher wirksame Therapie einer Krankheit, der man 400 Jahre lang weitgehend hilflos gegenüber gestanden hatte.

Die »Lustseuche« grassiert

Unmittelbar nach Rückkehr der Flotte des Columbus im März 1493 hatte sich im Mittelmeerraum eine bisher unbekannt oder zumindest seltene Erkrankung ausgebreitet, die nicht nur, aber überwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen wurde. Zeitgenössische spanische Quellen berichten, die Krankheit habe ihren Ursprung auf der Insel Hispaniola, die heute in die Staaten Haiti und Dominikanische Republik aufgeteilt ist. Ob die Seuche oder zumindest eine verwandte Erkrankung schon vor Columbus in Europa grassierte, ist bis heute umstritten (7).



Ein- und zweistufige chemische Synthese von Dioxydiamidoarsenobenzol (Arsphenamin, rechts oben); unten die postulierten linearen (unten links) und zyklischen Polymerstrukturen, die zumindest in konzentrierter Lösung vorliegen

Ihre Ausbreitung wurde beschleunigt durch Söldner aus der Armee König Karls VIII, der 1494 zu einem Eroberungsfeldzug nach Italien aufgebrochen war. Nach erfolgloser Belagerung, während derer die Soldaten ein ausschweifendes Leben führten, zerstreute sich das Heer. Fast alle Krieger waren infiziert und trugen die Krankheit in ihre Heimatländer Deutschland, Schweiz und Frankreich – nicht ohne eine grausige Spur der Ansteckung zu hinterlassen. Karl VIII starb bereits 1498 in Frankreich an der Infektionskrankheit, die sich durch ekelerregende Hautausschläge, offene stinkende Geschwüre und Pusteln zu erkennen gab (8, S. 544 ff.). Bereits 1496 warnte die Stadt Nürnberg mit einem Flugblatt vor der Ansteckungsgefahr: Es zeigt einen mit eitrigen Pusteln übersäten Landsknecht als abschreckendes Beispiel.

Den Namen Syphilis erhielt die Krankheit nach einem Gedicht, das der italienische Arzt Girolamo Fracastoro (um 1478 bis 1553) 1530 veröffentlicht hatte (9). Darin wird der Hirte Syphilus als Strafe für eine Gotteslästerung mit einer Krankheit geschlagen, die zu »ekelhaften Schwären« am Körper führt (10). Der Übertragungsweg war dem Autor gut bekannt; in seinem späteren Hauptwerk »De contagionibus« (1546) heißt es: »Die Infektion erfolgt nicht durch Kontakt im allgemeinen, sondern einzig und allein wenn zwei Körper durch gegenseitige Berührung in äußerste Hitze geraten ...« (8, S. 557).

Syphilis damals und heute

In Deutschland sprach man im Hinblick auf den ursprünglichen Verbreitungsraum in Europa, aber wohl auch in der irrigen Vorstellung, weitgehend verschont zu bleiben, von der »Franzosenkrankheit«. Doch bald schon raffte die »Lustseuche« auch Teile der sogenannten besseren Gesellschaft, darunter Könige und Päpste, dahin.

Es fällt auf, dass sich die historischen Schilderungen des Krankheitsverlaufs von heutigen Erfahrungen wesentlich unterscheiden. Die heute als Syphilis bezeichnete Krankheit verläuft in drei Stadien, dessen erstes nur unauffällige Symptome in Form kleiner Geschwüre an den Geschlechtsorganen oder der Mundschleimhaut zeigt. Die Läsionen verursachen nur schwache Allgemeinsymptome und heilen meist von selbst. Nach zwei bis drei Monaten beginnt ein zweites Krankheitsstadium, das sich mit grippeähnlichen Symptomen und Lymphknotenschwellungen ankündigt. Der Körper zeigt Ausschläge an unterschiedlichen Stellen, die teilweise unter Hypopigmentierung ausheilen. Ein fleckartiger Haarausfall kann zusätzlich auftreten.

Bei etwa einem Drittel der Patienten geht die Syphilis nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren in ein drittes Stadium mit Befall innerer Organe, Gewebeerstörungen und Nervenschädigungen über. Zehn bis 20 Jahre nach der Erstinfektion führt der zerebrale Befall unbehandelt zu Lähmungen, Scherzanfällen, Empfindungsstörungen, Demenz und Tod.

Der Verlauf schreitet also wesentlich langsamer fort, als die Schilderungen aus dem 16. Jahrhundert nahelegen. Man hat daher gemutmaßt, dass entweder historische Quellen eine andere, aber verwandte Krankheit wie die Frambösie, eine der Syphilis eng verwandte Treponematose, beschreiben (11, S. 67) oder dass der Erreger sich in den letzten 500 Jahren in seiner Virulenz verändert hat (12).

Ein Leben mit Merkur

Jahrhunderte lang stand die externe, später auch subkutane (13) Therapie mit Quecksilber im Vordergrund. Das toxische Schwermetall wurde elementar in Salben eingearbeitet, um damit den ganzen Körper zu bestreichen. Die Patienten wurden in überhitzte Räume und unter wärmende Decken gesteckt, um die Resorption des toxischen Metalls zu verbessern.



Alles heyligster vater vñ großmehziger nothhelfer Dyonisi: ein ees
 boischhoff vñ loblicher marter. O du himelischer lere: der von fränk
 reich apodell: vñ teuschlicher landt gewaltiger regieret. Wehuet mich vor der
 erschrecklichen krankheit mala fransos genant: von welcher du ein grosse
 schar des christlichen volks in frankreich erlebige halt. So dy kollen
 das valler des lebendigen prunnens der vnder deint aller heiligsten korper
 entsprang: Wehuet mich vor dieser gewerlichen krankheit: O aller gnedi
 gitter vater Dyonisi: biß ich mein fundt mit dem ich got meinen herrn bi
 laidige hab: paffen mug: vñ nach dysem lebe erlangen: dy freud der ewigi
 saligkeir: das verleich mir eis irius der dich: in de aller vndersten kercker
 verchlossen trostlichen hagen gesuechet: vñ mit sein aller heiligsten leich
 nam vnd y luet dich spreche sprach: dy lieb vñ guttikeit dy du hadt su mir al
 lerser: dar vmb: wer wirt bitten der wirt gewert: Welcher sey gehemedit in
 ewigkait Amen.

Der heilige Dionysius bittet die Jungfrau Maria und das Gotteskind um Hilfe bei der Überwindung der Syphilis. Das Flugblatt wurde in Regensburg veröffentlicht; der deutsche Text spricht von der »französischen Krankheit«. Holzschnitt eines unbekanntes Künstlers
 Foto: picture-alliance



Der Holzschnitt zeigt einen Arzt bei der Harnschau; im Vordergrund werden die syphilitischen Hautgeschwüre eines Patienten mit einem Topikum, möglicherweise Quecksilbersalbe, behandelt. Aus (31) Titelblatt, spätere Kolorierung

Foto: picture-alliance

Die Kuren waren, wenn man einer Schilderung des berühmten Syphilis-Patienten Ulrich von Hutten (1488 bis 1523) glauben darf, äußerst belastend. »Die Kranken wurden in eine Hitzstube eingeschlossen, die ununterbrochen und sehr stark geheizt wurde. [...] Kaum lag der Kranke in der Schmiere, so begann er sich in einer seltsamen Weise matt zu fühlen. [...] Allen schwärten Rachen, Zunge und Gaumen, das Zahnfleisch schwoll an, die Zähne wackelten, der Speichel floß ohne Unterlass aus dem Mund, gleich von Anfang an furchtbar stinkend und so ansteckend, dass er alles sofort verunreinigte und besudelte. Daher wurden auch die damit benetzten Lippen geschwürig und die Innenseite der Wangen wund. Es stank die ganze Wohnung, und diese Art der Kur war so hart, dass die meisten lieber sterben als auf solche Weise kuriert werden wollten. [...] Nur wenige sind überhaupt genesen und auch nur durch dieses Wagnis, diese Bitterkeit und diese Leiden« (14, S. 3149).

Speichelfluss, Zahnfleischschwund und die anderen Symptome wurden vor dem Hintergrund der nach wie vor etablierten Humoralpathologie als Zeichen einer Heilung gedeutet: Der Körper entledigte sich »schlechter Säfte« durch Erbrechen und Salivation. Tatsächlich waren die geschilderten Symptome aber Ausdruck einer

Quecksilbervergiftung, die den Patienten schwächte, ohne entscheidend zur Heilung beitragen zu können. Geduldige Menschen wie Ulrich von Hutten durchlitten die Prozedur viele Male in gutem Glauben, ohne allerdings geheilt zu werden. Der »Nacht mit Venus« folgte also nicht selten ein »Leben mit Merkur« (15).

Hoffnung auf Guajakholz

Als nebenwirkungsärmer, wengleich auch nicht als sonderlich effektiv erwies sich ein Arzneimittel, das wie die Krankheit selbst aus der »neuen Welt« nach Europa gekommen war: Guajakholz. Die Droge tauchte bereits im ersten Jahrzehnt des 16. Jahrhunderts in Europa auf (11, 16) und nährte die Hoffnung der Ärzte und Patienten. Damals waren die Menschen überzeugt, dass im Herkunftsland der Krankheit auch ein Heilmittel dagegen existieren müsse (»ubi morbus, ibi remedium«).



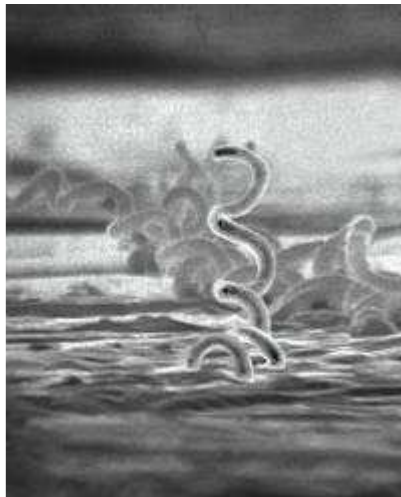
Hoffnungsträger aus der Neuen Welt: Resina Guajaci
Foto: Deutsches Apotheken-Museum

Historische Arzneitaxen zeigen, dass Lignum Guajaci seit der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts zum Arzneischatz europäischer Apotheken gehörte. Gängige Zubereitung war das Dekokt, das bei strenger Diät mehrere Wochen lang mehrfach täglich eingenommen wurde. Der bei der Zubereitung der Saponindroge entstehende Schaum wurde direkt auf die Geschwüre aufgetragen (11).

Heute weiß man, dass Guajak keinerlei spezifisch antisiphilitische Wirkung entfaltet. Positive Effekte führt man auf eine lokale, entzündungshemmende und abwehrsteigernde Wirkung zurück. Auch ein gewisser »antirheumatischer« Effekt der Droge (11, 17) mag Syphilis-Patienten geholfen haben, die gewöhnlich an starken Gliederschmerzen litten. Eine kausale und tolerable Therapie brachte erst »Ehrlich-Hata 606«.

1910 – das entscheidende Jahr

Hüntelmann hat darauf verwiesen, dass die entscheidenden Weichen für die Markteinführung des Salvarsan® im Jahr 1910 gestellt wurden; daher bezeichnet er jenes Jahr als »Verdichtungspunkt« in der Geschichte des Chemotherapeutikums (4). Tatsächlich wurden 1910 mit dem Übergang von Tierversuchen in die Klinik und der industriellen Vermarktung des Präparats die entscheidenden Hürden genommen. Dabei hatte sich im Falle der Vorläufersubstanz Arsenophenylglycin vor allem die Übertragung der vielversprechenden tierexperimentellen Befunde auf den Menschen als Stolperstein erwiesen.



Der Syphilis-Erreger *Treponema pallidum* im Elektronenmikroskop

Foto: CDC/Dr David Cox

Umso größere Sorgfalt wandte man nun bei der klinischen Prüfung der Substanz 606 auf, die im Wesentlichen im Netzwerk der Freunde, Bekannten und Weggefährten Ehrlichs stattfand. Diesen vertraute er eher als den Tropenmediziner, die Arsenophenylglycin getestet hatten. Inzwischen war auch die Wassermann-Reaktion, ein von August von Wassermann (1866 bis 1925), Albert Neisser (1855 bis 1916) und Carl Bruck (1879 bis 1944) 1906 entwickeltes immunologisches Verfahren zur Diagnose der Syphilis (18), so weit entwickelt, dass damit zuverlässige Aussagen über den Krankheitsverlauf möglich waren.

Eine erste »dosologische« Prüfung, also Versuche, die tolerablen und wirksamen Dosen zu bestimmen, unternahm Konrad Alt (1894 bis 1920). Er fungierte als Direktor der »Heil- und Pflegeanstalt« Uchtspringe, also einer in jener Zeit noch als »Irrenanstalt« klassifizierten, psychiatrischen Einrichtung. Abgesehen davon, dass Spätstadien der Syphilis mit neurologischen Symptomen und Ausfallerscheinungen einhergehen, waren »Insassen« derartiger Einrichtungen

willfährige Probanden (4, S. 23): »Aus Gründen, die sich aus dem sozio-kulturellen Kontext ableiten lassen, waren psychiatrische Anstalten als ›totale‹ Institution und deren Insassen für Versuche am Menschen [. . .] besonders geeignet. Die Gruppe der ›Irrenanstaltsinsassen‹ stand unter ärztlicher Kontrolle, und darüber hinaus hatten die Mediziner über sie die absolute Verfügungsgewalt.« Anders als Prostituierte, Einwohner der Kolonien (»Neger«) und sogar Primaten, die überdies schwer zu beschaffen waren, hatten sie keinerlei Fürsprecher in der Gesellschaft.

Nichtsdestotrotz machten sich die Mediziner die klinische Prüfung keineswegs leicht. Bevor sie Patienten Risiken aussetzten, stellten Alt und seine Kollegen nochmals Tierversuche an. Dann injizierten sie sich das Mittel selbst, um die Nebenwirkungsarmut zu demonstrieren (4, S. 24).



Das »heilende Arsen« als Fertigarzneimittel

Foto: Deutsches Apotheken-Museum

Im März 1910 stellte Alt insgesamt 27 positive Behandlungsverläufe vor, die in Uchtspringe sowie im Altstädtischen Krankenhaus Magdeburg erzielt worden waren. In der Folge wandte sich Ehrlich persönlich an eine Reihe weiterer Kollegen, beispielsweise Wilhelm Wechselmann (geboren 1860) in Berlin und Heinrich Loeb (1865 bis 1932) in Mannheim. Sie und weitere Mediziner aus dem Netzwerk Paul Ehrlichs hatten bis August 1910 über 3000 Patienten mit »606« weitgehend erfolgreich behandelt. Nebenwirkungen, insbesondere allergische Reaktionen, wurden beobachtet, wahrheitsgemäß kommuniziert und öffentlich zur Diskussion gestellt.

Dabei spielten die korrekte Verabreichung des schwierig zu handhabenden Präparats sowie die zu bevorzugende Applikationsweise (intravenös versus intramuskulär) eine große Rolle (4, S. 28 f., 19). Über eine Erblindung, wie sie bereits bei der Anwendung des Vorläuferpräparats beobachtet wurde, sowie einige Todesfälle unter der Salvarsan-Behandlung wurde auch in der Laienpresse berichtet. Ehrlich nahm sich all dieser Berichte persönlich an, war jedoch der festen Überzeugung, sein Präparat berge ein beherrschbares Risiko. Im Oktober 1910 betrachtete er die klinische Prüfung als zunächst abgeschlossen (20, S. 377) und initiierte die industrielle Produktion, die erst im Speyer-Haus, dann bei den Farbwerken Hoechst anliefe.

Hoechst führte das Präparat im Dezember 1910 unter dem Handelsnamen Salvarsan® (etwa für »heilendes Arsen«) ein. Am 8. Dezember 1910 konstatierte der begnadete Mediziner in einem Vortrag in Frankfurt: »Wir wissen jetzt, dass das Präparat eines der mächtigsten Spezifika gegen die Syphilis darstellt, das gewöhnlich an Schnelligkeit der Wirkung die üblichen Behandlungsmethoden bei Weitem übertrifft« (20, S. 378).

Der Salvarsan-Streit

Obwohl Salvarsan für die damalige Zeit ungewöhnlich umfangreich getestet wurde und man Ehrlich kaum Sorglosigkeit vorwerfen kann, entwickelte sich nach der Markteinführung eine heftige und vielschichtige Diskussion um das neue Mittel. Tatsächlich war die Verabreichung schwierig und stellte hohe Anforderungen an Hygiene und Injektionstechnik, wie der Beipackzettel zeigt (21).



Wertvolle Ampullen mit dem Arzneistoff »606«
Foto: picture-alliance

Die sehr schwer lösliche und überdies sauerstoffempfindliche Substanz musste zunächst aus der Ampulle entnommen und in einem sterilen Glasgefäß mit Natronlauge titriert werden. Anschließend war mit Kochsalzlösung auf das erforderliche Volumen aufzufüllen. Um die Zeit zwischen Zubereitung und Applikation möglichst kurz zu halten und eine Art »geschlossenes System« zu haben, wurden spezielle Injektionsbestecke mit Zubereitungsgefäß, Spritze und Dreiwegehahn angeboten. Eine eigens konstruierte Kanüle, die von der Firma B. B. Cassel kommerziell vertrieben wurde, erleichterte das Verfahren (21).

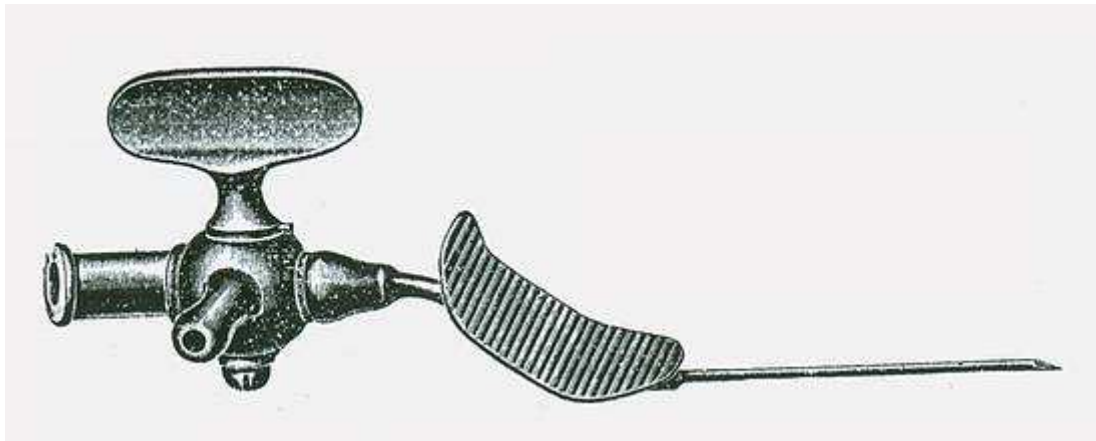


Die Beschreibung der Firma B. B. Cassel zeigt die Injektion von Salvarsan. Unten die eigens dafür entwickelte Kanüle. Aus (21)

Natürlich war die Anwendung, vor allem bei ungeübten oder ungeduldigen Therapeuten, sehr fehleranfällig. Nebenwirkungen infolge mangelnder Sterilität der Injektionslösung oder eines hohen Anteils an Zersetzungsprodukten in der Lösung waren programmiert. Hinzu kamen die vor allem bei intramuskulärer Gabe äußerst schmerzhafteste Verabreichung (22) sowie ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial durch schwefelhaltige Nebenprodukte der einstufigen Synthese, die bis 1920 üblich war (5).

Die Salvarsan-Therapie war also einerseits anerkannt segensreich, andererseits aber erheblicher, auch irrationaler Kritik ausgesetzt. Diese wurde auch außerhalb der Fachkreise in der Laienpresse lautstark artikuliert. Teilweise war die Kritik antisemitisch motiviert und richtete sich ganz persönlich gegen

Paul Ehrlich, der jüdischen Glaubens war. Unter den Kritikern taten sich vor allem der Polizeiarzt Heinrich Dreuw (1874 bis 1934) und der als »geltungssüchtiger Einzelgänger« (24, S. 42) beschriebene Verleger Karl Wassmann hervor, der die Zeitschrift »Der Freigeist« herausgab.



Die teilweise vor Gericht ausgetragenen Querelen gingen als »Salvarsan-Streit« in die Geschichte ein (23). Ehrlich, der sich ungerechtfertigt in die Defensive gedrängt sah, obsiegte schließlich juristisch – Wassmann wurde letztlich wegen Beleidigung verurteilt. Ehrlich litt jedoch erheblich unter den diffamierenden Anschuldigungen.

Die Argumente der Gegner waren vielschichtig. So bezichtigte man Ehrlich und die Farbwerke Hoechst, sich ungebührlich an dem patentgeschützten Mittel zu bereichern. Die begrenzten Mengen an Substanz und die Nutzung seines persönlichen Netzwerks bei der Arzneimittelprüfung setzten Ehrlich dem Verdacht aus, bestimmte Kollegen in der Zuteilung des Mittels zu begünstigen. Religiöse Kreise argumentierten schließlich, eine sichere Therapiemöglichkeit für die Krankheit, die als gerechte Strafe für sittliche Verfehlungen galt, führe erst recht zu Sorglosigkeit und einem Verfall der Sitten (25).

Aids, die moderne Syphilis?

Bereits 1989 wiesen Dilg und Vöttner-Pletz auf Parallelen zwischen Syphilis und Aids als – wenn man so will – »Lustseuche« des 20. Jahrhunderts hin (26). Gemeinsamkeiten sind offensichtlich, insbesondere beim Übertragungsweg und der Notwendigkeit einer geeigneten Prophylaxe, sei es durch Eindämmung der Prostitution, Hygienemaßnahmen, Verhütungsmittel oder, wie angemahnt wurde, »a sexual lifestyle prescribed by God« (27).

Beim »plötzlichen Auftreten« der Erkrankungen musste man jeweils die Erfahrung machen, dass alle bis dahin bekannten Heilmittel wirkungslos waren. Während es bei der Syphilis aber mehr als 400 Jahre dauerte, bis eine wirksame Therapie zur Verfügung stand, gelang die Entwicklung des ersten HIV-Arzneistoffs, Zidovudin, in weniger als einem Jahrzehnt nach Bekanntwerden der ersten Fälle (Tabelle). 25 Jahre danach waren bereits genau 25 Wirkstoffe gegen HIV verfügbar (28). Dies konnte

gelingen, weil man über das gesamte Instrumentarium rationaler Arzneistoffentwicklung verfügte, das vor genau 100 Jahren im Fall von Salvarsan® erstmalig zur Anwendung gekommen war.

Tabelle: Erforschung und Arzneimittelentwicklung gegen Syphilis und HIV im Vergleich

Zeit (in Jahren) zwischen . . .	Syphilis	HIV
Auftreten der Krankheit und Nachweis des Erregers	412	3
Entdeckung des Erregers und immunologischer Diagnoseverfahren	1	weniger als 1
Entdeckung des Erregers und Einführung eines wirksamen Arzneistoffs	5	4
Einführung des ersten und des zweiten Wirkstoffs	2	4
Target	parasitärer Organismus als Ganzes	Enzyme, molekulare Strukturen

Tatsächlich lagen Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals alle notwendigen Voraussetzungen für die planmäßige Entwicklung eines Chemotherapeutikums vor: präzise Kenntnisse über den Krankheitserreger, eine verlässliche diagnostische Methode, Tiermodelle, ein Netzwerk von Prüfarzten, eine fruchtbare Kooperation mit der Industrie und nicht zuletzt die Möglichkeiten der Synthesechemie, Moleküle systematisch zu variieren und ihre Struktur zu bestimmen. Paul Ehrlich, der als Arzt längst zum »Vollblutchemiker« (29, S. 158) mutiert war, schuf mit der planvollen Entwicklung des Wirkstoffs »Ehrlich-Hata 606« zum Handelspräparat Salvarsan® einen bis heute nachwirkenden Präzedenzfall. Sein 1909 formuliertes Erfolgsmodell des »chemischen« Zielens durch »möglichst vielseitige Variation der in Betracht kommenden Stoffe auf dem Weg der chemischen Synthese« (30, S. 22) ist seitdem eine der tragenden Säulen rationaler Arzneistoffentwicklung. /

Literatur

1. Zu Leben und Werk vgl. zum Beispiel Friedrich, C., Paul Ehrlich. Von der Immunologie zum Salvarsan. Pharm. Ztg. 149 (2004) 808-812.
2. Lloyd, N. C., et al., Salvarsan – the first chemotherapeutic compound. researchcommons.waikato.ac.nz/bitstream/10289/188/1/ontent.pdf
3. Sneader, W., Drug discovery, a history. Wiley and sons, Chichester 2005, S. 49-56.
4. Hüntelmann, A. C., Transformation eines Arzneistoffes – vom 606 zum Salvarsan. In: Klöppel, U., Hulverscheidt, M. (Hrsg.), Arzneimittel des 20. Jahrhunderts. Historische Skizzen von Lebertran bis Contergan. transcript Science Studies 2010, S. 17-51.
5. Lloyd, N. C., et al., The composition of Ehrlich's Salvarsan: resolution of a century-old debate. Angew. Chem. Int. Ed. 44 (2005) 941-944.
6. Müller-Jahncke, W. D., Friedrich, C., Meyer, U., Arzneimittelgeschichte. Stuttgart 2005.
7. Harper, K. N., et al., On the origin of treponematoses, a phylogenetic approach. PloS Negl. Trop. Dis. 2 (2008) e148.
8. Winkle, S., Kulturgeschichte der Seuchen. Düsseldorf/Zürich 1997.
9. Fracastoro, G., Syphilis, sive morbi gallici, libri tres. Verona 1530.
10. Dobson, M., Seuchen, die die Welt veränderten. Von Cholera bis SARS. National Geographic History, Hamburg 2009, S. 28-35.
11. Vöttiner-Pletz, P., Lignum sanctum. Zur therapeutischen Verwendung des Guajak vom 16. bis 20. Jahrhundert. Govi-Verlag Frankfurt 1990.
12. Willcox, R. R., Changing patterns of treponemal disease. Br. J. Vener. Dis. 50 (1974) 169-178.
13. Schramm, G., Zur Geschichte der subkutanen Injektionen und Injektabilia in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts unter besonderer Berücksichtigung der Quecksilbertherapie. Stuttgart 1987.

14. zit. n. Lesky, E., Von den Schmier- und Räucherkurern zur modernen Syphilistherapie. CIBA-Zeitschrift 8 (1959) 3174-3189.
15. Brown, K., A night with venus, a lifetime with mercury: the treatment of syphilis. Pharm. Historian 37 (2007) 34-38.
16. Parascandola, J., From mercury to miracle drugs: syphilis therapy over the centuries. Pharm. in Hist. 51 (2009) 14-23.
17. Duwiejua, M., et al., Anti-inflammatory activity of Polygonum bistorta, Guaiacum officinale and Hamamelis virginiana in rats. J. Pharm. Pharmacol. 46 (1994) 286-290.
18. Bialynicki-Birula, R., The 100th anniversary of the Wassermann-Neisser-Birch reaction. Clin. Dermatol. 26 (2008) 79-88.
19. Hausmann, T., Ueber die intravenöse Infusion des Arsenobenzols, ihre Technik und ihren Wert. In: Ehrlich, P. (Hrsg.), Abhandlungen über Salvarsan (Ehrlich-Hata-Präparat 606 gegen Syphilis). München 1911, S. 29-41.
20. Ehrlich, P., Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. In: Ehrlich (wie Anm. 19), S. 375-402.
21. Schreiber, E., Ueber die intravenöse Einspritzung des Ehrlich-schen Mittels »606«. In: Ehrlich (wie Anm. 19), S. 21-25.
22. Duhot, Technik und Dosen der löslichen Einspritzungen des »606« von Ehrlich. In: Ehrlich (wie Anm. 19), 26-34.
23. Sauerteig, L., Salvarsan und der »ärztliche Polizeistaat«. In: Dinges, M. (Hrsg.), Medizinkritische Bewegungen in Deutschen Reich (ca. 1870 bis circa 1933). Medizin, Gesellschaft und Geschichte. Beiheft 9, Stuttgart 1996, S. 161-200.
24. Reuland, A. J., Menschenversuche in der Weimarer Republik. Norderstedt 2004.
25. Sauerteig, L., Medizin und Moral in der Syphilisbekämpfung. Medizin, Gesellschaft und Geschichte 19 (2000) 55-70.
26. Dilg, P., Vöttiner-Pletz, M., AIDS und Syphilis. Eine historisch-vergleichende Betrachtung. Dtsch. Apoth. Ztg. 129 (1989) 807-811.
27. Alnasir, F., Religious perspectives in dealing with AIDS. First International Conference. Traditional Medicine and materia medica in Medieval Manuscripts, Baku, Azerbaidshchan 2006. Conference Abstract Nr. 3.
28. De Clercq, E., The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. Rev. Med. Virol. 19 (2009) 187-299.
29. Sörgel, F., et al., Welche Berufsbezeichnung wird Ehrlichs Wirken gerecht? Bemerkungen zu seinem 150. Geburtstag. Chemotherapie J. 13 (2004) 157-165.
30. Ehrlich, P., Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. Dt. Chem. Ges. 42 (1909) 17-47.
31. Steber, Bartholomaeus, A Malafranzos morbo Gallorum preservatio ac Cura. Wien 1497/8.

Der Autor

Axel Helmstädter studierte Pharmazie in Freiburg und erhielt 1985 die Approbation als Apotheker. 1988 wurde er in Heidelberg bei Professor Dr. Wolf-Dieter Müller-Jahncke promoviert. Nach mehrjähriger Tätigkeit als Krankenhausapotheker trat er 1993 in den Govi-Verlag ein, wo er heute den Bereich Fachbuchlektorat, wissenschaftliche Zeitschriften und Elektronische Medien leitet. 2004 erfolgte die Habilitation im Fach Geschichte der Pharmazie an der Universität Marburg.

Privatdozent Dr. Axel Helmstädter
helmstaedter@govi.de