

Wissenschaftsgeschichte

Hundert Jahre Pharmakologie in Freiburg im Breisgau

KLAUS STARKE

INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE, FREIBURG I.BR.

■ Im vergangenen Jahr 2007 wurde das Pharmakologische Institut der Universität Freiburg 100 Jahre alt – nicht als Gebäude, aber als Institution. Die Geschichte gibt es als Buch^[1] und, aktualisiert, auf der Internetseite des Instituts. Dort ist sie gegliedert nach Lehrstuhlinhabern: Walther Straub (1874–1944), Paul Trendelenburg (1884–1931), Sigurd Janssen (1891–1968, erster Nachkriegsrektor, der die Universität Freiburg retten half), Fritz Hahn (1907–1982), Georg Herting (geb. 1925), Klaus Starke (geb. 1937), Klaus Aktories (geb. 1948), Lutz Hein (geb. 1963). Hier soll das Jubiläum Anlass sein zu Erinnerungen an Vergangenes und Überlegungen zur Gegenwart.

Eine Freiburger Entdeckung

Die Pharmakologie als Wissenschaft von den Wechselwirkungen zwischen Chemikalien (Pharmaka) und Lebewesen hat unser biologisches Wissen bereichert. Dazu gibt es aus Freiburg etwas Hübsches. Walther Straub interessierte sich für das Morphin und beauftragte seinen Mitarbeiter Otto Herrmann mit der Untersuchung an Mäusen. Die beiden beobachteten eine charakteristische Wirkung, publiziert von Straub in einer Vortrags-Zusammenfassung^[2] und von Herrmann *in extenso*^[3]. „Wenn man weißen Mäusen unter die Rückenhaut eine kleine Quantität Morphin spritzt, so gerät ihr Schwanz in eine katatonische Starre, die sich darin äußert, dass er sich in stärkster Dorsalflexion nahezu parallel zur Wirbelsäule legt.“^[2] Das ist das „Straubsche Mäuseschwanzphänomen“. Sucht man danach in Medline, so wird man zwar unter dem deutschen Begriff nicht fündig, wohl aber unter der englischen Version. Allein in den Titeln wissenschaftlicher Arbeiten taucht „Straub tail“ seit Beginn der EDV-Erfassung 1974 (und bis 2007) 27-mal auf, zuweilen auch als „straub tail“: Da ist Straubs Entdeckung depersonalisiert in den anonymen Fundus menschlichen Wissens eingegangen.



Die Entdeckung beantwortet keine fundamentale biologische Frage. Aber als man im Pharmakologischen Laboratorium der I. G. Farbenindustrie in Höchst 1940 den 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureethylester pharmakologisch testete, erkannte man am Mäuseschwanzphänomen, dass er morphin-ähnlich wirkte. Er wurde dann als Dolantin das erste synthetische Opiat. 1963 fand in Prag der zweite pharmakologische Weltkongress statt. Die Tschechoslowakei gab eine Sonderbriefmarke heraus. Die **Abbildung 1** zeigt sie auf dem Hintergrund eines Fotos aus Otto Herrmanns Arbeit.

Fundamentales – die Pharmakologie und ihre Nachbarfächer

Mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin werden die Erforscher fundamentaler Probleme aus diesen Wissenschaftsbereichen geehrt. Hierher gehört Henry Dales' und Otto Loewis' Nachweis der chemischen Natur der synaptischen Signalübertragung – Nobelpreis 1936. Hierher gehört die Erweiterung des Wissens von der chemischen synaptischen Übertragung durch Julius Axelrod, Bernard Katz und Ulf von Euler – Nobelpreis 1970 – sowie durch Arvid Carlsson, Paul Greengard und Eric Kandel – Nobelpreis 2000. Fundamental waren die Entdeckung von zyklischem AMP als intrazellulärem

Botenstoff durch Earl Sutherland – Nobelpreis 1971 – und die Entdeckung der heterotrimeren G-Proteine als membranständiger Relais durch Alfred Gilman und Martin Rodbell – Nobelpreis 1994. Fundamental war die Entdeckung des Stickstoffmonoxids als eines biologischen Signals durch Robert Furchgott, Louis Ignarro und Ferid Murad – Nobelpreis 1998. Bei all diesen Erkenntnissen waren Pharmaka die entscheidenden Werkzeuge, und die meisten Preisträger, befragt, hätten sich vermutlich als Pharmakologen bezeichnet oder würden sich so bezeichnen.

Dem widerspricht nicht, dass diese Preisträger auch Biochemiker oder Physiologen waren. Oswald Schmiedeberg (1838–1921), einer der Gründer der Pharmakologie, hat das Verhältnis der Fächer 24 Jahre vor dem Beginn der Freiburger Pharmakologie in seinem *Grundriss der Arzneimittellehre*^[4] schön beschrieben: „Die Tierphysiologie hat es mit dem Leben unter gewöhnlichen, daher normalen Verhältnissen, die Pathologie mit solchen Lebenserscheinungen zu tun, die unter aussergewöhnlichen oder abnormen Bedingungen der verschiedensten Art auftreten. Die Pharmakologie vermittelt die Kenntniss von der Gestaltung und dem Ablauf der Lebensvorgänge unter dem Einfluss der Gifte. Es handelt sich bei dieser Eintheilung, wie bei verwandten Wissenszweigen überhaupt, im Grund nur um eine Arbeitsteilung. Für das Endresultat ist es gleichgültig, ob schließlich die Pathologie in die Pharmakologie aufgeht oder umgekehrt und ob dann beide mit der Physiologie zu einer einheitlichen Lebenslehre zusammenfließen.“ Ähnlich der britische Physiologe Ernest Starling (1866–1927) im Freiburger Gründungsjahr 1907: „Hier (bei den Grundfragen der Biologie; Anm. d. Autors) reichen sich Physiologie und Pharmakologie die Hände, und die älteste unter den Forschungen, die in Verbindung mit der Heilkunde erscheinen, nämlich jene, welche sich mit der Wirkung der Arzneikörper befasst, wird uns vielleicht die Handhabe zur

Aufklärung der fundamentalen Lebensprobleme liefern.“^[5]

So hat die Pharmakologie unser biologisches Wissen bereichert. Mit zwei Subdisziplinen aber leistet sie Handgreiflicheres. Die Klinische Pharmakologie hilft, mit Arzneistoffen unser Leben krankheitsfreier und länger zu machen. Die Toxikologie hilft, es vor Schadstoffen zu schützen. Beide Subdisziplinen sind von solchem Eigengewicht, dass sie bei der Fachbezeichnung oft mit genannt werden. Mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin wurden auch die Entdecker heilender-lindernd-vorbeugender Pharmaka geehrt.

Hierher gehört die Entdeckung des Pronosils durch Gerhard Domagk – Nobelpreis 1939 – und der Beginn der Klärung seines Wirkmechanismus durch Daniel Bovet – Nobelpreis 1957. Hierher gehören die Entdeckung und Weiterentwicklung des Penicillins durch Alexander Fleming, Ernst Boris Chain und Howard Florey – Nobelpreis 1945 – sowie die Entdeckung des Streptomycins als des ersten Antituberkulotikums durch Selman Waksman – Nobelpreis 1954. Hierher gehört die systematische Suche nach β -Adrenozep- tor-Antagonisten und Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten durch James Black – Nobelpreis 1988. Auch die Entdeckung der insektiziden Wirkung des DDT durch Paul Hermann Müller hat Menschenleben gerettet – Nobelpreis 1958. Zwar ist die Pharmakologie von antimikrobiellen Substanzen kein traditionelles Forschungsgebiet pharmakologischer Institute. Jedoch beweist gerade die Freiburger Pharmakologie, dass Öffnung zur Mikrobiologie pharmakologisch fruchtbar sein kann: Bakterielle Proteintoxine und ihre Eingriffe in intrazelluläre Signalnetzwerke sind hier ein Forschungsschwerpunkt.

Eine Reklamation

Nicht alles, was aus Physiologie und Medizin der Welt bewegte, wurde mit dem Nobelpreis gekrönt. Etwas aus dem Zentrum der Pharmakologie sei hier als preiswürdig reklamiert: die Erkenntnis, dass Lebewesen nicht nur der Enzyme ihres Intermediärstoffwechsels bedürfen, sondern auch fähig sein müssen, resorbierte und damit lipophile Fremdstoffe wieder loszuwerden, also enzymatisch lipophob zu machen – diese Erkenntnis und die Spezifizierung der dabei eingeschlagenen Wege. Kein Leben ohne fremdstoffmetabolisierende Enzyme: Leben hatte stets auch eine chemische Umwelt. Allerdings ist diese Erkenntnis schwer einem oder wenigen Einzelnen zuzuordnen.

Missbrauch

Die Pharmakologie wird mit ihren Nachbarfächern auch in Zukunft biologische Fragen beantworten und den Menschen Krankheitsleid ersparen. Jedoch sind nach der Erinnerung an Rühmliches kritische Überlegungen zum gegenwärtigen und künftigen Missbrauch indiziert, betreffend die Benutzung von Pharmaka im Sport, zur Manipulation der Psyche, zur Manipulation der Sexualität und zur Verlängerung des Lebens.

Pharmaka entfalten ihre Dynamik auch beim Sport. Statt Bekanntes zu wiederholen sei aus einem Tierversuch des Jahres 2007 extrapoliert. Überexpression von Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) in der quergestreiften Muskulatur ließ Mäuse 30fach ausdauernder laufen^[6]. Bisher nur Mäuse. Aber natürlich würde Überexpression des Pharmakons „PEPCK-Gen“ in der quergestreiften Muskulatur einem Ausdauersportler den Sieg über die Wildtyp-Konkurrenten sichern. Die Pharmakologie des Sports gehört zu dem, was beim Sport an *measure for measure* erinnert, wie etwa auch seine Umweltzerstörungsgorgien und seine FinanzUsancen: „Doch der Mensch, der stolze Mensch ... wie ein zorniger Affe / Solch tolle Possen vor dem Himmel treibt, / Als Engel weinen machen.“

Psychedelika wie Lysergsäurediethylamid (LSD) sollen, hat man behauptet, die wahre Beschaffenheit des Seins erkennen lassen, das Herz aller Dinge. Aber es mutet grotesk naiv an, durch Aktivierung von Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren – wenn das der Mechanismus der halluzinogenen Wirkung ist – Transzendenz zu suchen. Die Pharmakologie der Psyche öffnet *The Doors of Perception* nicht.

Die Pharmakologie hat die menschliche Sexualität entnatürlicht, stimulierend, vollzugsfördernd, konzeptionsverhindernd und am Ende oft tödend. Seit 1992 ist Mifepriston in Deutschland zum Schwangerschaftsabbruch zugelassen. Es unter die Arzneistoffe zu zählen, wie das Arzneimittelgesetz es tut, ist heillose Begriffsverwirrung. Arzneien sollen vorbeugen, lindern oder heilen. Mifepriston dient nur der Tötung.

Die Pharmakologie hat zur Verlängerung des menschlichen Lebens beigetragen. Doch stellt sich heute die Frage, ob eine Forschung mit dem expliziten Ziel einer weiteren Lebensverlängerung wünschenswert ist. Man braucht nicht mit dem heiligen Ambrosius zu spekulieren, der Tod sei dem Menschen als Heilmittel geschenkt. Man kann aber mit

Medizinethikern argumentieren^[7], solche Forschung vergrößere die Ungerechtigkeit der Verteilung des Gutes „Leben“ zwischen Dritter und Erster Welt, zwischen arm und reich; und sie widerspreche allen religiösen und nicht-religiösen Traditionen, es komme auf erfülltes, nicht auf langes Leben an. Man mag Sympathie entwickeln für Sigmund Freuds Satz im Brief zu Thomas Manns 60. Geburtstag 1935: „Auch meine ich aus eigener Erfahrung, es ist gut, wenn ein wohlwollendes Schicksal unsere Lebensdauer rechtzeitig begrenzt.“

So sei hier der Meinung Raum gegeben, dass die Pharmakologie dazu beitragen sollte, dass Arzneien Arzneien bleiben, also auf Heilung, Linderung und Vorbeugung beschränkt und nicht im Sport, zur Manipulation der Psyche, zur Manipulation der Sexualität oder zu einer Lebensverlängerung um ihrer selbst willen missbraucht werden. Tod und Lebensverlängerung sind harte Endpunkte klinischer Studien. Doch wichtiger sind Endpunkte, die die Qualität des Lebens berücksichtigen. Qualität, nicht Quantität sei das Ziel. ■

Literatur

- [1] Starke, K. (2004): Die Geschichte des Pharmakologischen Instituts der Universität Freiburg. Springer Verlag, Heidelberg.
- [2] Straub, W. (1911): Eine empfindliche biologische Reaktion auf Morphin. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 37: 1462–1468.
- [3] Herrmann, O. (1912): Eine biologische Nachweismethode des Morphins. *Biochem. Zeitschr.* 39: 216–231.
- [4] Schmiedeberg, O. (1883): Grundriss der Arzneimittellehre. Vogel Verlag, Leipzig.
- [5] Starling, E. H. (1907): Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. Verh. Ges. dtsh Naturforsch. u. Ärzte, Vogel Verlag, Leipzig.
- [6] Hakimi, P., Yang, J., Casadesus, G., Massillon, D., Tolentino-Silva, F., Nye, C. K., Cabrera, M. E., Hagen, D. R., Utter, C. B., Baghdy, Y., Johnson, D. H., Wilson, D. L., Kirwan, J. P., Kalhan, S. C., Hanson, R. W. (2007): Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse. *J. Biol. Chem.* 282: 32844–32855.
- [7] Pijnenburg, M. A. M., Leget, C. (2007): Who wants to live forever? Three arguments against extending the human lifespan. *J. Med. Ethics* 33: 585–587.

Korrespondenzadresse:



Prof. Dr. Klaus Starke
Institut für Experimentelle und
Klinische Pharmakologie und
Toxikologie
Otto-Krayer-Haus
Albertstraße 25
D-79104 Freiburg i.Br.
Tel.: 0761-203 5317
Fax: 0761-203 5318
Klaus.Starke@pharmakol.uni-
freiburg.de