

## Schöpfung und Entwicklung einer gezielten Chemotherapie

Paul Ehrlich zum Gedächtnis

Von Priv.-Doz. Dr. R. SCHWYZER, Pharmazeutische Forschungslaboratorien,  
Ciba Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

Dieser Tage jährt sich zum hundertsten Male der Geburtstag von Paul Ehrlich. Wir haben diesem begnadeten Forscher, wie selten einem einzelnen Menschen, viel zu verdanken. Aus seiner künstlerisch-intuitiven Vereinigung von Medizin und Chemie ist die Chemotherapie in ihrer heutigen Form hervorgegangen. Paul Ehrlich hat uns nicht nur mit ausgezeichneten Chemotherapeutica beschenkt, von denen besonders das Salvarsan erwähnt sei, sondern er hat — und das möge uns an dieser Stelle besonders beschäftigen — der medizinisch-chemischen und pharmazeutischen Forschung, sowie der Biochemie durch seine Arbeitshypothese über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution, Verteilung im Organismus und Wirkung der Pharmaka entscheidenden Antrieb gegeben. Hat diese, seine „Seitenkettentheorie“, Paul Ehrlich zeitlebens von Erkenntnis zu Erkenntnis und von Erfindung zu Erfindung geführt, so besitzt sie auch heute noch, allerdings in modifizierter Form, grundsätzliche Bedeutung.

Es bleibt zu hoffen, sie vermöge weiterhin nicht nur die Erforschung biochemischen Geschehens zu befruchten, sondern auch zur Erfindung neuer Heilmittel anzuregen.

Paul Ehrlich wurde am 14. März 1854 im schlesischen Städtchen Strehlen geboren. Besonders der Umgang mit seinem temperamentvollen, phantasiebegabten Großvater und das Bekanntwerden mit dessen reichhaltiger, naturwissenschaftlicher Bibliothek scheinen schon frühzeitig entscheidenden Einfluß auf den jungen Menschen ausgeübt zu haben. Schon während seiner Gymnasialzeit beschäftigte er sich intensiv mit färberischen, chemischen und biologischen Experimenten und vertiefte sich eigenwillig in die von der Schule arg vernachlässigten Naturwissen-

schaften. Er studierte nach dem Abitur Medizin, wobei er sich im besonderen ein umfangreiches chemisches Wissen aneignete.

Nach Studienaufenthalten in Straßburg, Breslau und Freiburg i. Br. promovierte er in Breslau im Jahre 1878 mit einer Dissertation über „Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung“. Als bald gelangen ihm, dank seiner Vorliebe für Farbstoffe, die wesentliche Erweiterung und Abrundung der damaligen Kenntnisse über das Blutbild, die Entdeckung der Methylenblau-Färbung der Tuberkelbazillen (sowie später ihrer Säureresistenz) und die Diazoreaktion des Harnes (für diese Leistungen wurde dem dreißigjährigen Forscher, damals Oberarzt an der Charité in Berlin, der Professor-Titel zuerkannt).

Ein innerer Zusammenhang ist diesen und allen späteren Arbeiten gegeben durch bestimmte Vorstellungen Ehrlichs über die Spezifität der Farbstoffe, welche ihn immer wieder beschäftigten und leiteten. Eine wenig beachtete Untersuchung von E. Heubel über „Pathogenese und Symptome der Bleivergiftung“ enthielt die bemerkenswerte

Feststellung, daß besonders geschädigte Organe die größten Mengen Blei enthalten und auch in vitro eine besondere Affinität zu Blei besitzen. Ehrlich empfand schon frühzeitig die Parallele dieser Beobachtung mit seinen Versuchen über die spezifische Verteilung der Farbstoffe zwischen verschiedenen Geweben, Organen und Organismen. Das Problem des Zusammenhanges zwischen Konstitution und färberischen Eigenschaften, welches auch für die Textil- und Farbstoffchemie von großer Bedeutung war, mußte auf's Engste mit dem Problem der Verteilung von Giftstoffen, Arzneimitteln und anderer Substanzen im Organismus und deren spezifischen Wirkung verknüpft sein.



Bildarchiv: Farbwerke Hoechst

Die Verfolgung dieser Vorstellungen führte *Ehrlich* zur Erforschung der Vitalfärbung, welche alsbald neue Erkenntnisse über den Lebensvorgang zeitigte. Die Resultate dieser Arbeiten wurden im Buche „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ im Jahre 1885 veröffentlicht und bildeten die Grundlage der „Seitenkettentheorie“. Demnach müssen alle Stoffe, die in der Zelle zur Wirkung gelangen sollen, durch bestimmte Komponenten des Zelleiweißes, deren Haftstellen (Receptoren) er mit aktiven Seitenketten am wenig reaktionsfähigen Benzolkern verglich, fixiert werden. Indessen bereicherte *Ehrlich* damals nicht nur die biochemischen Theorien, sondern er entdeckte auch die Brauchbarkeit von Methyleneblau zur Vitalfärbung der Nervenfasern und seine Wirkung als Heilmittel für Malaria. Es war dies ein erster Stoff, welcher durch seine spezifische Färbung und gleichzeitige Abtötung der Plasmodien den Wert von *Ehrlichs* Anschauungen in sinnfälliger Weise bestätigte.

Seine Arbeit an der Charité wurde leider, nachdem sich die weitere Entwicklung in diesen Erfolgen abgezeichnet hatte, kurz unterbrochen, bedingt durch gewisse Einschränkungen, welche *Ehrlich* durch den Nachfolger des verstorbenen *Frerich* auferlegt wurden. Aus diesem unbefriedigenden Zustande und von seinen ihm unbequemen Pflichten als Privatdozent an der Universität Berlin erlöste ihn eine Reise nach Ägypten, welche er zusammen mit seiner Gattin, *Hedwig Pinkus*, zur Ausheilung einer Lungentuberkulose unternahm.

Nach seiner Genesung im Jahre 1889 widmete er sich, in Anwendung seiner Kenntnisse, der Immunitätsforschung, zunächst in einem kleinen Privatlaboratorium in Berlin. An den Beispielen der hochmolekularen pflanzlichen Toxine Ricin und Abrin zeigte *Ehrlich*, daß es möglich ist, in Tieren auch gegen diese leicht erhältlichen und relativ gut definierten Stoffe Immunität zu erzeugen. Die dabei gewonnenen Erfahrungen waren richtunggebend für die spätere Erzeugung und Wertbestimmung des von *Emil von Behring* gefundenen Diphtherieantitoxins. Abgerundet und vollendet wurden diese Arbeiten, nach seiner Berufung durch *Robert Koch*, an einer Tuberkulinstation, am „Institut für Infektionskrankheiten“ in Berlin, sowie später am eigenen „Institut für Serumforschung und Serumimpfung“ in Steglitz (1896) und an dem für ihn eigens geschaffenen „Institut für experimentelle Therapie“ in Frankfurt a. M. (1899). Während dieser Zeit wurde er zum außerordentlichen Professor an der Universität Berlin und zum geheimen Medizinalrat ernannt.

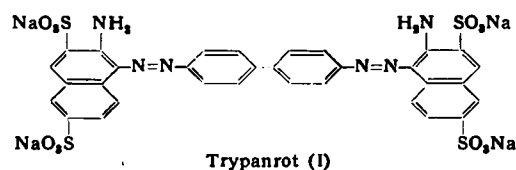
Leitend für *Ehrlich* war bei diesen Untersuchungen wiederum seine Arbeitshypothese (über die Fixierung von Wirkstoffen), welche ihn zur Postulierung von Antikörpern (Antitoxine, Lysine u. a.) mit spezifischen, zur Aufnahme der Antigene (Toxine, Bakterien, Blutkörperchen u. a.) geeigneten Receptoren führte. Damit entfernte er sich von den alten Anschauungen *Pasteurs* und *Roux'* und legte das Fundament unseres heutigen Wissens über die Immunität und über Erscheinungen der Allergie und Anaphylaxie.

Im Jahre 1901 errichtete *Paul Ehrlich* am Frankfurter Institut eine spezielle Abteilung für Krebsforschung. Die Arbeiten führten, im Anschluß an die grundlegende Entdeckung der Überimpfbarkeit und Züchtung experimenteller Tumoren in Mäusen durch *Jansen* (1903), zu einer großen Zahl wichtiger Beobachtungen über die experimentelle Technik, sowie über die Histologie und Pathologie solcher Gewebe. Die Prägung des Begriffes der athreptischen Immunität bedeutete gewissermaßen eine Synthese der *Pasteurschen* „Erschöpfungstheorie“ mit der „Seitenkettentheorie“.

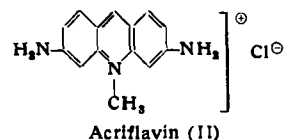
Durch die Ernennung zum ordentlichen Honorarprofessor an der Universität Göttingen und zum Ehrendoktor der Universität Chicago und durch die Verleihung der „Preußischen Großen Goldenen Medaille für Wissenschaft“ wurde er gebührend geehrt. Mit der Errichtung des „Georg Speyer-Hauses für Chemotherapie“ in Frankfurt aus einer Hinterlassenschaft und der Übergabe seiner Leitung an *Ehrlich* konnte er sich nun in größtem Ausmaße der eigentlichen chemotherapeutischen Forschung widmen.

Im Jahre 1902 hatten *Laveran* und *Mesnil* die Technik der Züchtung von Trypanosomen in Mäusen entwickelt. *Ehrlich* wandte sich damals dem Studium der Chemotherapie solcher Infektionen zu, welche von größter praktischer Bedeutung war. Beispielsweise hemmte vor allem die Schlafkrankheit die Erschließung Afrikas; denn es hatte sich gezeigt, daß sich derartige Infektionen durch Trypanosomen und verwandte, urtierähnliche Mikroben nur schwer durch immunologische Behandlungsmethoden beeinflussen ließen. Dagegen war die Therapie einzelner solcher Affektionen mit Heilmitteln bereits bekannt, so z. B. die Beeinflussung der Malaria mit Chinin und dem von *Ehrlich* eingeführten Methyleneblau, sowie die Verwendung von Ipecacuanha-Alkaloiden gegen die Amöbenruhr.

Bereits zwei Jahre später publizierte er eine Arbeit über die Wirkung von Farbstoffen auf experimentelle Trypanosomen-Infektionen von Mäusen. Die Untersuchung der im Wirtskörper lange Zeit beständigen Farbstoffe der Benzopurpurin-Reihe führte zur ersten Heilung einer experimentellen Infektion mit einer synthetischen, organischen Verbindung bekannter Konstitution. Es war dies der Farbstoff Trypanrot (I), der Mäuse von *Trypanosoma equinum* befreite. In der Folge wurden von *Mesnil*



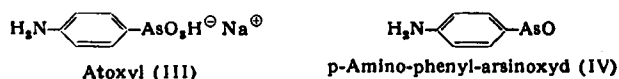
und *Nicollé* die praktisch wichtigeren Farbstoffe Trypanblau und Afridolviolett entwickelt, welche imstande waren, bei Rindern die durch die Tsetse-Flye verbreitete Nagana zu heilen. Wenig später wurde die Wirkung von Malachitgrün und dem wichtigeren Acriflavin (II) entdeckt.



Die theoretische Vorstellung von der Wirkung verschiedener Chemotherapeutica auf wiederum ganz verschiedene Receptoren (Chemoceptoren) wurde durch mannigfache Beobachtungen an der erworbenen Arzneimittelresistenz bestärkt. So zeigte *Ehrlich*, daß *T. brucei*, welches durch Behandlung mit Parafuchsin resistent gegen diesen Farbstoff geworden war, dennoch unverminderte Anfälligkeit gegenüber andern Stoffen bewahrte. Er erwog deshalb auch die Kombinationstherapie für derartige Fälle der Arzneimittelfestigkeit, welche er als erster intensiver studiert hat.

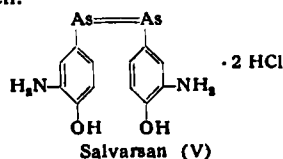
Im Jahre 1899 hatten *Lingaard* und besonders auch *Bruce* eine gewisse chemotherapeutische Wirkung der arsenigen Säure beobachtet; verstärktem Interesse begegnete jedoch die Verwendung von Arsenikalien erst nach Heilerfolgen mit dem allerdings sehr toxischen Atoxyl

(Thomas und Breinl sowie Koch, 1905). Erst die Konstitutionsaufklärung durch Ehrlich und Berthelm ermöglichte die fruchtbare Abwandlung der Molekel (III) zum Zwecke der Synthese einer weniger toxischen, spezifisch auf die Rezeptoren der Trypanosomen gerichteten Substanz. Die zusammen mit Roehl gemachte Beobachtung, daß die Reduktion des nur in vivo wirksamen Atoxyls zu p-Amino-phenyl-arsinoxyd (IV) zur in vitro-Aktivität führt, brachte

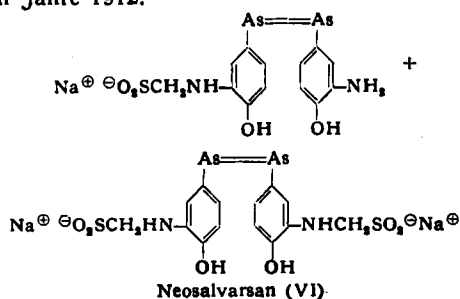


Ehrlich auf die Idee, eine ähnliche Reduktion werde in vivo vom Wirtsorganismus besorgt, und es seien hauptsächlich Verbindungen des dreiwertigen Arsens gegen Trypanosomen wirksam. Spätere Untersuchungen von Voegtlin bestätigten dies (1925) und bewiesen die besondere Wirksamkeit der Arsinoxyde.

Eine außerordentlich rege synthetische Tätigkeit auf dem Gebiete der organischen Arsen-Verbindungen führte bei der sechshundertundsechsten geprüften Verbindung im Jahre 1907 zu einer gegen die Spirochaete des Rückfallfiebers in Mäusen wirksamen Substanz. Bald danach wurde das Präparat auch bei Trypanosomen und besonders den verschiedenen Formen der menschlichen Syphilis und der Framboesie als wirksam befunden. Angesichts der spektakulären Erfolge bei der Heilung dieser heimtückischen, weitverbreiteten Seuchen, war es vollauf berechtigt, dem neuen Mittel (V) den Namen „Salvarsan“ (W. Z.) zu geben.



Mit der gleichen Zähigkeit, welche schon zu diesem Erfolge beigetragen hatte, verfolgte Ehrlich die Vervollkommnung des Salvarsans. Die Schwierigkeiten, welche bei der Applikation des neuen Mittels auftraten, konnten denn auch überwunden werden mit der Einführung des Salvarsan-Natriums und insbesondere des Neosalvarsans (VI) im Jahre 1912.



Der bescheidene Forscher, dem ein ungelenkter Brief eines Geheilten zuweilen mehr bedeutete als Huldigungen hochgestellter Persönlichkeiten, wurde nach dieser Entdeckung mit vielen Ehrungen bedacht, von denen hier nur einige wenige aufgezählt seien: Verleihung des Nobelpreises für Medizin (für seine quantitativen Arbeiten über Immunisierungsvorgänge; 1908), Ernennung zum wirklichen geheimen Rat mit dem Titel Excellenz (1911) und die Festschrift zum 60. Geburtstag.

Aber auch an widerlichen Angriffen und Verdächtigungen fehlte es dem feinfühligsten Manne seit der Entdeckung des Salvarsans nicht. Sie dürften leider mit zum frühen Tode Paul Ehrlichs am 20. August 1915 beigetragen haben.

## Weiterentwicklung Ehrlichscher Anschauungen

Die chemotherapeutischen Arbeiten Paul Ehrlichs, von denen hier nur ein kleiner Ausschnitt gezeigt werden konnte, waren alle dem Wunsche entsprungen, Chemotherapeutica mit großer Spezifität (große Parasitotropie bei kleiner Organotropie) zu finden, die, wenn möglich, mit einer einzigen massiven Dosis zur Heilung führen sollten (*therapia magna sterillans*). Beim „Zielen“ nach den Parasiten (wie er sich ausdrückte) bot ihm seine „Seltenkettentheorie“ die richtungsweisenden Vorstellungen.

Demnach müßte ein Stoff (Nährstoff, Pharmakon, Chemotherapeutikon), um seine Wirkung ausüben zu können, an den Ort der Wirkung gelangen und dort in der nötigen Konzentration fixiert werden (*corpora non agunt nisi fixata*). Maßgebend für die Verteilung wären ganz bestimmte Rezeptoren der Zellen, welche befähigt wären, in spezifischer Weise mit den Wirkstoffen zu reagieren und sie festzuhalten. Je nach der Affinität (Avidität) ihrer Rezeptoren für einen bestimmten Stoff würden die verschiedenen Zellen mehr oder weniger mit dem Wirkstoffe beladen (z. B. Methylenblau-Färbung der Nervenfasern). Damit ist nicht nur die Verteilung der Farbstoffe, Pharmaka und Chemotherapeutica zu erklären, sondern auch die Verteilung anderer biologischer Wirkstoffe und vor allem auch die Vorgänge an Antitoxine und Lysinen. Der Grad des Unterschiedes zwischen Parasitotropie und Organotropie ist maßgebend für den chemotherapeutischen Index und dafür, ob eine in vitro festgestellte Wirksamkeit auch in vivo wiedergefunden werden kann. Den Erwerb einer Resistenz gegen ein Heilmittel durch Parasiten deutete Ehrlich als einen Verlust der spezifischen Rezeptoren.

Nach Verteilung und Fixierung würde nun der Stoff seine spezifische Wirkung ausüben können. Während Ehrlich eine haptophore Gruppe des Wirkstoffes für die Reaktion mit den Zellrezeptoren und damit für die Verteilung verantwortlich machte (beim Salvarsan z. B. der Amino-oxyphenyl-Rest), so schrieb er die spezifische Wirkung einer besonderen Gruppe zu, z. B. einer toxophoren (beim Salvarsan die dreiwertigen Arsenatome). Eine präzisere Vorstellung ließ sich kaum gewinnen; heute ist man der Ansicht, das distributive Prinzip stehe oft in engem Zusammenhange mit dem Wirkungsmechanismus.

Wie sich zu Lebzeiten Paul Ehrlichs die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie aus der Farbstoffforschung und -produktion vollzog, so haben die damaligen Färbetheorien zur Entstehung dieser fruchtbaren Hypothese über die Wirkung von Toxinen und Heilmitteln beigetragen. Seither haben sich unsere Vorstellungen sowohl auf dem Gebiete der Textilchemie als auch bei der Biochemie und Pharmakologie weiterentwickelt, und das bedingte eine Modifikation der Ehrlichschen Betrachtungsweise.

Hatte Ehrlich gerne mit einer chemischen Vereinigung zwischen den haptophoren Gruppen gerechnet, so wissen wir, daß das mit wenigen Ausnahmen nicht stimmt, sofern man den Begriff der „chemischen Vereinigung“ mit dem Begriffe der „covalenten Bindung“ gleichsetzt. In den weitaus meisten Fällen handelt es sich dabei um intermolekulare Kräfte, welche nur in qualifizierter Weise als „chemisch“ angesprochen werden können. Sie sind analog den Oberflächenkräften, welche bei der Färbung der Protein- und der Cellulosefasern oder bei der Ionenaustausch-Chromatographie oder der Adsorptions-Chromatographie auftreten. Schon um die Jahrhundertwende wurde auf einen zusätzlichen Einfluß bei der Verteilung der

Pharmaka im Organismus hingewiesen, welcher in der *Meyer-Overton*-Theorie festgehalten ist. Danach ist der Verteilungskoeffizient eines Wirkstoffes zwischen wäßriger und lipoider Phase für seine Distribution wichtig. Die Erscheinung ist analog der Färbung der Acetatseide und der Verteilungs-Chromatographie. Indessen sind auch für den Verteilungsvorgang intermolekulare Kräfte entscheidend, so daß zwischen der *Ehrlichschen* Anschauung und derjenigen von *Meyer* und *Overton* kein prinzipieller Unterschied besteht. Maßgebend für die gute Fixierung (oder Lösung) des Wirkstoffes durch die „Receptoren“ ist die gegenseitige Abstimmung der Konstitutionen und Konfigurationen derart, daß die intermolekularen Kräfte möglichst groß werden (z. B. substantive Färbung der Cellulose, Anordnung der Nucleoproteinspirale, Faltung der Proteinketten, Oberflächenerscheinungen bei Seifen, Netzmitteln und den Gallensäuren).

Haben der Nachweis der Globuline als Träger der Receptoren für Toxine und die Kristallisation des Diphtherieantitoxins durch *Northrop* die Hypothese von *Ehrlich* über das Vorhandensein von Antikörpern in glänzender Weise bestätigt, so haben die Arbeiten *Landsteiners* und neuerdings auch *Paulings* weitgehende Klarheit in unsere Vorstellungen über die Art der Bindung zwischen einem Wirkstoff und dem Receptor gebracht. In einer Reihe von Untersuchungen über Präzipitine zeigte *Landsteiner* daß sich gegen Komplexantigene, bestehend aus Proteinen mit daran geknüpften, kleineren Molekeln (analog prosthetischen Gruppen), Antikörper mit erstaunlich hoher Spezifität gewinnen lassen. Diese vermögen zu unterscheiden z. B. zwischen stellungsisomeren Azobenzolcarbonsäuren, Malein- und Fumarsäure, D- und L-Weinsäure und anderen ähnlich verwandten Verbindungen. *Pauling* hat diese Ergebnisse mit Kenntnissen über intermolekulare Kräfte, über die Struktur der Eiweißkörper und über die Natur der Antigen-Antikörper-Präzipitate ausgewertet, um eine plastische Vorstellung über die Entstehung spezifischer Antikörper und die Bindung von Antigenen und Haptenen zu entwickeln, welche ganz der Schlüssel-Schloß-Vorstellung *Emil Fischers* und *Paul Ehrlichs* entspricht.

Daß sich aber *Ehrlich* bei seiner Vorstellung nicht starr auf das covalente Prinzip (chemische Bindung) festgelegt hatte, beweisen seine Ansichten über antagonistische Wirkungen von Stoffen, wie z. B. einzelner Alkaloide, wo er annahm, die Bindung der Alkaloide an den Receptor sei labil und reversibel. Damit vertrat er eine Meinung, welche in neuerer Zeit wieder aufgegriffen worden ist, und uns dem Wesen der Verteilung, Fixierung und Wirkung vieler spezifischer Heilmittel näher gebracht hat. Schon im Jahre 1914 hatten *Simon* und *Wood* die *Ehrlichsche* Hypothese mit der Vorstellung erweitert, daß Chemotherapeutica Receptoren für lebenswichtige Stoffe blockierten (z. B. Nutriceptoren) und damit ihre normale Funktion verhiinderten. *Willstätters* „Trägertheorie“ über den Aufbau der Fermente diente der Weiterentwicklung solcher Ansichten, indem sie die Vermutung nahelegte, die „Apofermente“ seien mit den *Woodschen* Rezeptoren zu identifizieren und ihre Bindungsfähigkeit für „Cofermente“ oder andere Substrate werde durch bevorzugt adsorbierte Chemotherapeutica herabgesetzt. Beobachtungen von

*Jacoby* über die Wirkung von Quecksilber auf Urease, von *Rona* und von *Voegtlin* über die Wirkung von Arsen-Verbindungen auf verschiedene Fermente bestätigten die spezifische Wirkung von Chemotherapeutica auf Fermentsysteme. Die Lehre der antagonistischen Wirkung wurde gefestigt durch die Arbeiten *Michaelis'* und anderer über Substrantagonismen bei Enzymen und die Entdeckung des reversiblen Antagonismus zwischen Sulfonamiden und p-Aminobenzoessäure (*Rubbo-Gillespie, Woods, Stamp, Fildes, Kuhn-Schwarz*). Solches Verhindern einer normalen Bindung von „prosthetischen Gruppen“ (Coenzyme, Hormone und andere Metabolite) an Enzym-Protein ist in der Folge mehrfach beobachtet worden. Parallele Erscheinungen in der Serologie (Reaktionen nahe verwandter Haptene mit ein und demselben Antikörper), sowie die experimentelle Beobachtung der reversiblen Spaltbarkeit von Fermenten in Wirkungsgruppen und kolloidale Träger (z. B. die Spaltung des gelben Fermentes durch *H. Theorell*), deuten auf die Realität des Antagonismus durch kompetitive Bindung.

Die Wirkungen einer ganzen Reihe von Heilmitteln werden mit Hilfe ähnlicher Mechanismen erklärt. Zur Illustration seien einige Beispiele aufgezählt: Sulfonamide (p-Aminobenzoessäure-Antagonisten), Aminopterin, Adenopterin u. a. (Folsäure-Antagonisten), Atebrin (Lactoflavin-Antagonist), Gammexan, Delhexan, Streptomycin (Inosit-Antagonisten), Chloromycetin (Antagonist des Phenylalanins), Azaadenin, Guanazol (Purin- und Pyrimidin-Antagonisten), Narcotica, Physostigmin, curarisierende und ganglienblockierende Verbindungen (Eingreifen in den Acetylcholin-Cyclus), Antihistaminica, Antiserotonine. Anscheinend machen auch die neuesten „Chemotherapeutica“, die Antibiotica, vom Prinzip der Störung von Stoffwechselvorgängen durch Blockierung von enzymatisch aktiven Stellen des Protoplasmas keine Ausnahme.

Die Auswertung des Prinzips der kompetitiven Bindung hat bereits in relativ kurzer Zeit unschätzbare Einblicke in das biochemische Geschehen erlaubt. Sind aber bisher, als unmittelbare Folge rein biochemischer Vorstellungen, nur vereinzelt brauchbare Chemotherapeutica erfunden worden (Folsäure-Antagonisten, Pantothenensäure-Antagonisten), so ist zu hoffen, es werde mit zunehmender Kenntnis der Lebensvorgänge und der Struktur der Eiweißkörper, die immer noch rein empirische Methode durch eine theoretische ergänzt, welche uns im Sinne *Paul Ehrlichs* eine zielsichere Planung von Heilmitteln erlaubt.

## Literatur

- Ehrlich*: Experimentelle Pathologie und Chemotherapie, Leipzig 1909. Festschrift: *Paul Ehrlich*, eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens, Jena 1914.  
*Landsteiner*: The Specificity of Serological Reactions, Cambridge, Mass., 1946.  
*Loewe*: *Paul Ehrlich*, Schöpfer der Chemotherapie, Stuttgart 1950.  
*Miescher*, Heilmittel im Fortgang der Wissenschaft, diese Ztschr. 65, 273 [1953].  
*Pauling*, Antikörper und spezifische biologische Kräfte, Endeavour 7, 43 [1948].  
*Sexton*: Chemical Constitution and Biological Activity, London 1949.  
*Stepp, Kühnau u. Schroeder*: Die Vitamine, Stuttgart 1952.  
*Venzmer*: *Paul Ehrlich*, Leben und Wirken, Stuttgart 1948.  
*Woolley*: A Study of Antimetabolites, New York und London 1952.  
*Work u. Work*: The Basis of Chemotherapy, London 1948.

Eingeg. am 5. April 1954 [A 570]