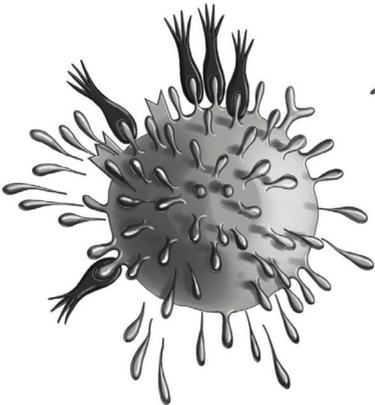
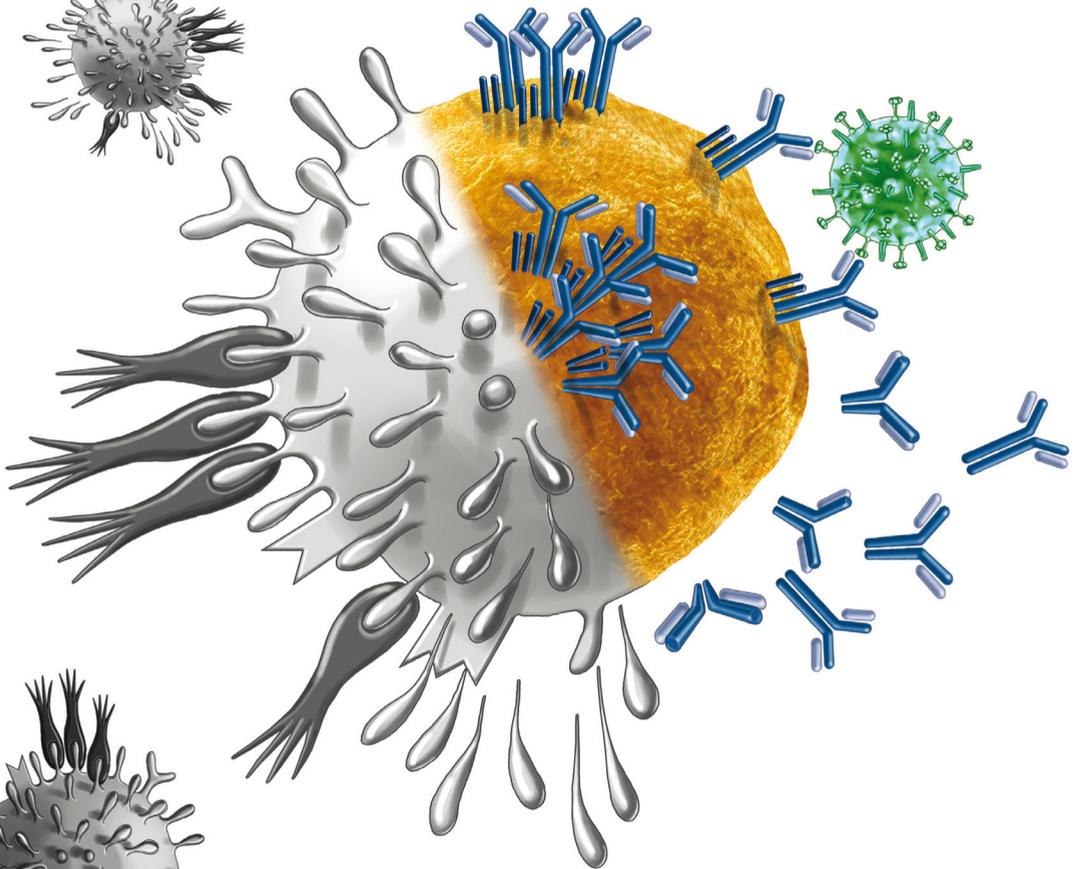
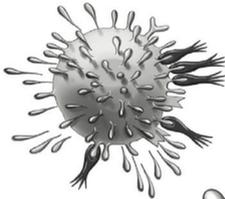
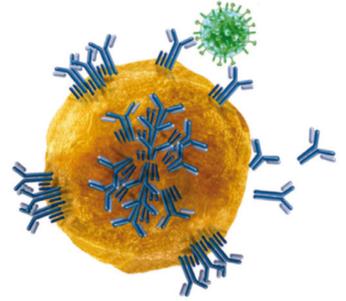


DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR IMMUNOLOGIE (HG.)

Immunologie in Deutschland

Geschichte einer Wissenschaft
und ihrer Fachgesellschaft



be.bra
wissenschaft verlag

 **DGfI**
Deutsche Gesellschaft
für Immunologie e.V.

Immunologie in Deutschland

FESTSCHRIFT ZUM 50. JUBILÄUM DER
DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR IMMUNOLOGIE

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR IMMUNOLOGIE (HG.)

Immunologie in Deutschland

Geschichte einer Wissenschaft
und ihrer Fachgesellschaft

be.bra
wissenschaft verlag

Wir danken unseren DGfI-Mitgliedern und folgenden Sponsoren für ihre großzügige finanzielle Unterstützung, ohne die diese Festschrift zum 50. Geburtstag unserer Gesellschaft niemals zustande gekommen wäre.

Prof. Dr. med. Frank Emmrich, Theracur-Stiftung e. V., Leipzig
Abbvie Deutschland
Chugai Pharma Ltd.
CSL Behring GmbH
Euroimmun AG
Roche

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische
Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten.

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt.
Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist
ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Verfilmungen und
die Einspeicherung und Verarbeitung auf DVDs, CD-ROMs, CDs, Videos,
in weiteren elektronischen Systemen sowie für Internet-Plattformen.

© be.bra wissenschaft verlag GmbH
Berlin-Brandenburg, 2017
KulturBrauerei Haus 2
Schönhauser Allee 37, 10435 Berlin
post@bebraverlag.de
Lektorat: Astrid Volpert, Berlin
Umschlag und Satz: typegerecht, Berlin
Titelillustration: Janusz Giniewski, www.illus.jimdo.com
Schrift: Minion Pro 10/14 pt
Druck und Bindung: Finidr, Český Těšín
ISBN 978-3-95410-097-2

www.bebra-wissenschaft.de

Inhalt

Das Redaktionskomitee	7
Vorwort	9
I. Geschichte der Immunologie in Deutschland	
Die Geburtsstunde der Immunologie (bis 1920) <i>Axel Hüntelmann</i>	13
Immunologie in der Weimarer Republik und im Nationalsozialismus <i>Annette Hinz-Wessels</i>	79
Entwicklung der Immunologie in der Bundesrepublik Deutschland (1945–1975) <i>Annette Hinz-Wessels</i>	127
Entwicklung der Immunologie in der Deutschen Demokratischen Republik (1945–1975)	223
II. Die Gründung der immunologischen Fachgesellschaften in Ost und West und ihre Zusammenführung <i>Florian Neumann, Diethard Gemsa und Joachim R. Kalden</i>	
Der Immunologen-Verband der Bundesrepublik Deutschland bis 1989	239
Der Immunologen-Verband in der Deutschen Demokratischen Republik bis 1989	268
Der deutsche Immunologen-Verband nach 1989	281

Weitere Entwicklung der DGfI	291
Im Rampenlicht: DGfI-Mitglieder und Preisträger	305
III. Die Deutsche Gesellschaft für Immunologie heute	
<i>Agnes Giniewski, Ulrike Meltzer, Ottmar Janßen und Carsten Watzl</i>	
Mitglieder	321
Forschung und Vernetzung	323
Nachwuchsförderung	328
Öffentlichkeitsarbeit	334
IV. Die Bedeutung der Immunologie für die heutige Gesellschaft	
<i>Hans-Hartmut Peter, Reinhold E. Schmidt, Hans-Martin Jäck und Stefan H. E. Kaufmann</i>	
Anfänge und Grundlagen der modernen Immunologie	341
Großer Nutzen einer vielfältigen immunologischen Diagnostik	343
Explosion immunologischer Therapieverfahren in der Klinik	344
Neue Sequenziertechniken und Zell- und Gen-Therapien auf dem Vormarsch	349
Neu und wieder auftretende Infektionskrankheiten und Impfstoffentwicklung	350
Anhang	355



Das Redaktionskomitee »Festschrift 50 Jahre DGfK«, Berlin, 22. Juni 2017

Von links nach rechts: A. Hüntelmann, M. Röllinghoff, J. Kalden, F. Neumann, D. Gemsa, G. van Zandbergen, S. Meuer, L. Jäger, J. Kaden, A. Giniewski, F. Melchers, A. Hinz-Wessels, U. Meltzer, H.-H. Peter, H.-M. Jäck

Vorsitz

Prof. Dr. Hans-Martin Jäck, Erlangen

Redaktion

Prof. Dr. Herwart Ambrosius, Leipzig
 Prof. Dr. Klaus Eichmann, Freiburg
 Prof. Dr. Frank Emmrich, Leipzig
 Prof. Dr. Diethard Gemsa, Marburg
 Dr. Agnes Giniewski, Erlangen
 Prof. Dr. Volker Hess, Berlin
 Dr. Annette Hinz-Wessels, Berlin
 Jaqueline Hirscher, Berlin
 Theresa Hoppe, Berlin
 Dr. Axel Hüntelmann, Berlin
 Prof. Dr. Lothar Jäger, Jena
 Prof. Dr. Ottmar Janßen, Kiel
 PD Dr. Jürgen Kaden, Berlin

Prof. Dr. Joachim R. Kalden, Erlangen
 Prof. Dr. Stefan H. E. Kaufmann, Berlin
 Prof. Dr. Fritz Melchers, Berlin
 Dr. Ulrike Meltzer, Berlin
 Prof. Dr. Stefan Meuer, Heidelberg
 Dr. Sophie Meyer, Berlin
 Dr. Florian Neumann, München
 Prof. Dr. Hans-Hartmut Peter, Freiburg
 Prof. Dr. Martin Röllinghoff, Erlangen
 Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt, Hannover
 Prof. Dr. Carsten Watzl, Dortmund
 Prof. Dr. Ger van Zandbergen, Langen

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde der Immunologie,

am 7. Juli 1967 fand in der Höchster Jahrhunderthalle in Frankfurt eine denkwürdige Veranstaltung statt. Auf Initiative von Hans G. Schwick trafen sich 18 Wissenschaftler und gründeten die Gesellschaft für Immunologie, die 2007 in Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI) umbenannt wurde. 2017 feiert die DGfI ihren 50. Geburtstag, den wir während der Jahrestagung in Erlangen gebührend feiern werden. In diesen 50 Jahren hat sich die DGfI zur weltweit viertgrößten immunologischen Fachgesellschaft mit hoher internationaler Anerkennung entwickelt.



Die Geschichte der Immunologie in Deutschland beginnt aber schon vor über hundert Jahren in Berlin mit der Entdeckung der Antikörper und der mit dem ersten Nobelpreis gewürdigten ersten Immuntherapie zur Behandlung von an Diphtherie erkrankten Kindern. Das 50-jährige Jubiläum ist ein geeigneter Zeitpunkt, sowohl den Fortschritt der Immunologie in Forschung und Klinik in Deutschland als auch die Entwicklung der beiden deutschen immunologischen Fachgesellschaften in einer Festschrift zu würdigen. Zur Realisierung dieses ambitionierten Projektes traf sich am 6. Juni 2016 eine kleine Gruppe von Immunologen inklusive Kollegen aus der ehemaligen DDR mit Historikern des Instituts für Geschichte der Medizin und Ethik in der Medizin an der Charité Berlin und dem Verlag Neumann & Kamp – Historische Projekte am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum in Berlin. Am Ende des Tages war das Projekt »Festschrift – Immunologie in Deutschland« geboren.

Mit dieser Festschrift möchten wir Sie zuerst auf eine Reise in die Vergangenheit entführen und die Entwicklung des Faches Immunologie in der deutschen Forschungslandschaft von der Entdeckung und der ersten klinischen Anwendung der Antikörper durch Emil v. Behring, Shibasaburō Kitasato und Paul Ehrlich, über den beispiellosen Niedergang der Immunologie mit dem Exodus hervorragender Immunologen nach 1930, bis hin zu der nobelpreisgekrönten Etablierung der Hybridomtechnik durch Georges Köhler und César Milstein im Jahre 1975 beleuchten. Allein dieses Kapitel hat drei Historiker der Charité über ein Jahr lang beschäftigt. Die Weiterentwicklung und der rasante Fortschritt der immunologischen Forschungslandschaft in Deutschland nach 1975 ist ein weiteres und noch viel ehrgeizigeres Forschungsprojekt, das wir in Zusammenarbeit mit unseren Freunden vom Institut für Geschichte der Medizin und Ethik an der Charité und DGfI-Mitgliedern in den nächsten Jahren in Angriff nehmen wollen.

Das zweite Kapitel beschreibt die Entwicklung der immunologischen Fachgesellschaften in den ehemaligen beiden deutschen Staaten (BRD und DDR) nach 1945 und deren Zusammenführung nach der Wiedervereinigung. Im dritten Kapitel geben wir ihnen einen Überblick über unsere Fachgesellschaft heute mit all ihren gegenwärtigen Aktivitäten und fassen schließlich im vierten Kapitel die Bedeutung der Immunologie für die heutige Medizin und Volksgesundheit zusammen.

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Mitgliedern des Redaktionskomitees für ihren Enthusiasmus und die in dieses Vorhaben investierte Zeit bedanken. Das Projekt »Festschrift« wurde aber erst durch äußerst großzügige Spenden einiger DGfI-Mitglieder sowie verschiedener mit unserer Gesellschaft eng verbundener Firmen ermöglicht. Auch ihnen gebührt unser herzlichster Dank für diese bedeutsame Unterstützung. Zu guter Letzt möchte ich Dr. Agnes Giniewski, die Koordinatorin für das DGfI-Projekt »Immunologie für Jedermann«, erwähnen. Ohne ihre unermüdliche Unterstützung hätte diese Publikation niemals bis zur Jahrestagung fertig gestellt werden können.

Das bisher durch die DGfI Erreichte ist dem Einsatz aller unserer Mitglieder zu verdanken, die so lebhaft zu den Aktivitäten der Gesellschaft und zum hohen internationalen Ansehen der deutschen Immunologie beigetragen haben. Besonders hervorzuheben ist hier der Einsatz aller Kolleginnen und Kollegen, die während der letzten 50 Jahre die DGfI in ehrenamtlicher Funktion unterstützt haben. Gemeinsam werden wir unsere Führungsposition innerhalb der Familie der immunologischen Gesellschaften stärken und uns den wissenschaftlichen und forschungspolitischen Herausforderungen der Zukunft stellen können.

Mit den Worten »Wer die Vergangenheit nicht kennt, kann die Zukunft nicht gestalten« von Wilhelm von Humboldt wünsche ich Ihnen nun viel Vergnügen bei der Lektüre unserer Festschrift!



Prof. Dr. Hans-Martin Jäck
Vorsitzender des Redaktionskomitees

I. Geschichte der Immunologie in Deutschland

Axel Hüntelmann

Annette Hinz-Wessels

Die Geburtsstunde der Immunologie (bis 1920)¹

Axel Hüntelmann

Schwangerschaft und internationale Geburtshelfer

Jede Geschichte hat eine Vorgeschichte und jeder Geburt geht eine Schwangerschaft voraus. Als Geburtsstunde der Immunologie wird seit vielen Jahrzehnten der Dezember 1890 terminiert, als Emil Behring (1854–1917) und der Japaner Shibasaburo Kitasato (1853–1931) ihren gemeinsamen Artikel »Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren« in der Deutschen Medicinischen Wochenschrift (DMW) veröffentlichten.² Doch gehen, um im Bild der Geburt zu bleiben, der Geburtsstunde eine längere Schwangerschaft und eine kurze Zeit der Wehen voraus. Als Geburtshelfer und Paten waren neben Behring und Kitasato eine Reihe von Wissenschaftlern beteiligt.

Drei maßgebliche Paten der Immunologie waren der Engländer Edward Jenner (1749–1823), der Franzose Louis Pasteur (1822–1895) und Robert Koch (1843–1910). Aus dem praktischen medizinischen Handeln heraus hatten Jenner und andere beobachtet, dass die absichtlich herbeigeführte Infektion mit Kuhpocken die so Behandelten vor einer späteren Infektion mit menschlichen Pocken schützt. Jenner war nicht der einzige und erste, der diese Beobachtung gemacht und diese Praxis ausgeübt hatte. Durch seine Publikation und sein Engagement beförderte er wesentlich die Popularisierung und praktische Durchsetzung dieser Methode, obgleich die von Jenner als Vakzination bezeichnete Methode der Impfung von seinen medizinischen Kollegen stark kritisiert wurde. In Schleswig hatte bspw. Peter Plett schon 1791 einige Kinder mit Kuhpockenlymphe geimpft, jedoch geriet diese einmalige Aktion in Vergessenheit.³ Ebenso wie die

1 Für die Diskussion des Kapitels möchte ich den Mitgliedern der Redaktion danken. Für die Durchsicht und Kommentierung des Kapitels und die hilfreichen Kommentare danke ich besonders Hans-Martin Jäck, Stefan H. E. Kaufmann, Ger van Zandbergen, Diethard Gemsa und Hans-Hartmut Peter. Für den Scan von Abbildungen danke ich Klaus von Fleischbein-Bringschulte.

2 Vgl. Emil Behring/Shibasaburo Kitasato: Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren, in: DMW 16 (1890), S. 1113 f.

3 Vgl. Peter C. Plett: Peter Plett und die übrigen Entdecker der Kuhpockenimpfung vor Edward Jenner, in: Sudhoffs Archiv 90 (2006), S. 219–232.

Donnerstag

N^o 49.

4. December 1890.

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Sechszehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

Nachdruck nur unter Quellenangabe gestattet.

I. Aus dem hygienischen Institut des Herrn Geheimerath Koch in Berlin.

Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren.

Von Stabsarzt Dr. Behring, Assistenten am Institut, und Dr. Kitasato aus Tokio.

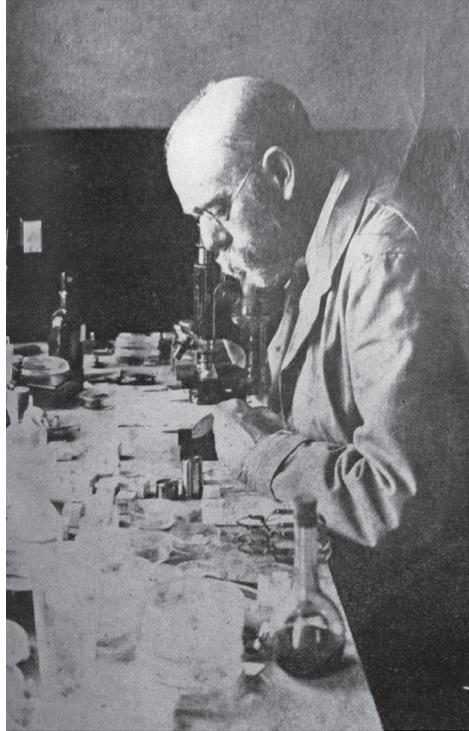
Emil Behring und Shibasaburo Kitasato: Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren, in DMW 1890

Vorläufer waren auch Nachahmer wie Samuel Thomas von Soemmerring⁴ wichtig, die Jenners Verfahrensweise in deutschen Territorien übernahmen, praktizierten und die Erfolge propagierten, so dass sich das Prinzip der Kuhpockenimpfung rasch durchsetzte.

Ein weiterer Pate der Immunologie war der Franzose Louis Pasteur. Seit den 1850er-Jahren hatte er sich mit Gärung und der Versäuerung von Wein, Bier und Milch beschäftigt. Pasteur war davon überzeugt, dass an beiden Prozessen unterschiedliche Mikroorganismen beteiligt sein müssten. Er versuchte zu beweisen, dass der allgegenwärtige Staub in der Luft ebenfalls Mikroorganismen enthielt und Gärungsprozesse über den Kontakt mit der Luft ausgelöst wurden. Überdies vertrat Pasteur die Ansicht, dass Fäulnis ebenfalls einen Prozess der Gärung darstelle, der aus der Umwandlung und Zersetzung organischer Substanzen durch Mikroorganismen entstehe. Aus diesen Überlegungen entwickelte er die Keimhypothese. In den folgenden Jahren verlagerte sich der Arbeitsschwerpunkt des

⁴ Vgl. Friedrich Jännicke: Sömmerring, Samuel Thomas von, in: Allgemeine Deutsche Biographie 34 (1892), S. 610–615.

Robert Koch in seinem Laboratorium
in Kimberley, Südafrika, 1896



studierten Chemikers Pasteur zunehmend von der organischen Chemie zur Mikrobiologie, als deren Begründer er gilt. Mitte der 1860er-Jahre wurde Pasteur von der französischen Regierung beauftragt, die *pébrine* genannte Fleckenkrankheit der Seidenraupen zu untersuchen, die die französische Seidenindustrie bedrohte. Ohne den verschlungenen Pfaden seiner Forschung nachzugehen, soll hier festgehalten werden: Pasteur kam nach mehreren Jahren der Forschung zu dem Schluss, dass es sich um eine ansteckende Krankheit handeln müsse. Diese Erklärung, die er in Vorträgen über die *théorie des germes* in den 1870er-Jahren weiter ausführte, stützte die damals umstrittene Erregerlehre, wonach Krankheiten durch Mikroorganismen verursacht würden.⁵

Pasteurs Pendant und Gegenspieler in Deutschland war Robert Koch. Koch hatte in den 1860er-Jahren Medizin in Göttingen studiert und anschließend an verschiedenen Orten als Arzt praktiziert. Am Deutsch-Französischen Krieg 1870/1871 nahm er

⁵ Zu Pasteur und seinen Forschungen s. Gerald L. Geison: *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton 1995.

als Sanitätsarzt teil. Nach Kriegsende arbeitete Koch als Kreisphysikus in Wollstein, in der preußischen Provinz Posen. In der ländlich geprägten Gegend war Koch sporadisch mit dem Ausbruch von Milzbrand konfrontiert, einer Infektionskrankheit, die Tier und Mensch gleichermaßen befallen konnte und in der Landwirtschaft große Schäden verursachte. Geprägt durch Jakob Henle (1809–1885), bei dem Koch studiert hatte, und beeinflusst durch die Publikation »Untersuchungen über Bakterien« des Botanikers und Mikrobiologen Ferdinand Julius Cohn (1828–1898), forschte Koch in einem kleinen Laboratorium in seiner Praxis zur Verursachung und Ätiologie der Erkrankung und er beschrieb die Entwicklungsgeschichte und Biologie des Milzbrand-Erregers. Dieser war bereits 1849 durch F. A. Aloys Pollender (1799/1800–1879) dargestellt und der Zusammenhang zwischen dem Erreger und der Erkrankung durch den Franzosen Casimir Davaine (1812–1882) bestätigt worden. Gleichwohl wurde den Beobachtungen Davaine's von verschiedener Seite widersprochen. Koch gelang es, den Milzbrand-Erreger (Anthrax) im Kammerwasser von Rinderaugen zu kultivieren und zu beobachten, wie die Erreger Sporen bildeten, welche sich wiederum in Bakterien zurückverwandelten, die typische Krankheitssymptome des Milzbrandes hervorriefen. Diese Sporen erwiesen sich im Versuch gegen äußere Einflüsse wie Hitze oder Trockenheit auch über einen längeren Zeitraum als äußerst widerständig und keimfähig. Durch die Sporen-Bildung konnte Koch erklären, warum Tiere auch nach dem Ausklingen einer Viehseuche zu einem späteren Zeitpunkt erneut erkrankten und die Seuche immer wieder ausbrach.⁶ In einer weiteren Publikation erläuterte Koch umfassend seine Arbeitstechniken und die Praktiken, durch die es ihm gelungen war, Krankheitserreger in Reinform zu kultivieren, unsichtbare Mikroorganismen durch Färbung sichtbar zu machen und zu fotografieren.⁷ Die Entwicklung technischer Geräte wie das Mikroskop, vor allem die Verbesserung der chromatischen Aberration, und die Praktiken der Sichtbarmachung zur Darstellung der Beweiskette und zur Herstellung »objektiver« Beweise wurden bald wichtiger als der Gegenstand selbst.⁸

6 S. Robert Koch: Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis (OA 1876), in: ders.: Gesammelte Werke, Bd. 1, hg. von Julius Schwalbe, Leipzig 1912, S. 5–26; Christoph Gradmann: Krankheit im Labor. Robert Koch und die medizinische Bakteriologie, Göttingen 2005, S. 67–77; Bernhard Möllers: Robert Koch. Persönlichkeit und Lebenswerk, 1843–1910, Hannover 1950, S. 447–461.

7 S. Robert Koch: Verfahren zur Untersuchung, zum Konservieren und Photographieren der Bakterien (OA 1877), in: ders.: Gesammelte Werke, Bd. 1, hg. von Julius Schwalbe, Leipzig 1912, S. 27–50.

8 Vgl. Thomas Schlich: »Wichtiger als der Gegenstand selbst«. Die Bedeutung des photographischen Bildes in der Begründung der bakteriologischen Krankheitsauffassung durch Robert Koch, in: ders./Martin Dinges (Hg.): Neue Wege in der Seuchengeschichte (= Beihefte MedGG 6), Stuttgart 1995, S. 143–174.

Eine weitere Krankheit, die Koch genauer untersuchte, war die Wundinfektion. Erste Erfahrungen zur Wundinfektion hatte der Forscher, so Andrew Mendelsohn, auf den Schlachtfeldern des Deutsch-Französischen Krieges sammeln können.⁹ Die Ausgangssituation war dafür weitaus schwieriger als beim Milzbrand: Zwar hatten verschiedene Wissenschaftler in entzündeten Wunden Mikroorganismen beobachtet, aber der Zusammenhang zwischen *einem* Erreger und den Krankheitserscheinungen ließ sich nicht zweifelsfrei nachweisen. Koch differenzierte verschiedene Formen von Organismen, die er in Reinform züchtete. Er definierte den Untersuchungsgegenstand völlig neu: nicht mehr die Erkrankung stand im Fokus der Untersuchung, sondern die Mikroorganismen. Koch injizierte die kultivierten Kleinstlebewesen in unterschiedliche Versuchstiere, um die symptomatischen Krankheitserscheinungen hervorzurufen und zu beobachten, wobei er feststellte, dass es sich um unterschiedliche Wundinfektionskrankheiten handelte.¹⁰ Dabei erzeugte er durch die Infektion von Versuchstieren jeweils eine künstliche Laborinfektion, die zwar nicht mit der Sepsis bzw. der Septicämie des Menschen identisch, aber mit ihr vergleichbar war. Mit seinen Versuchen zur Wundinfektion installierte Koch das Versuchstier als Modellorganismus und übertrug die Ergebnisse anschließend auf den Menschen.¹¹

Für seine Publikation zur »Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten« konnte Koch erstmals die zu diesem Thema veröffentlichte Literatur in der Bibliothek des Instituts von Ferdinand Julius Cohn in Breslau auswerten. Zudem befinden sich in Kochs Aufzeichnungen längere Zusammenfassungen von Pasteurs Arbeiten.¹² Dieser hatte sich ebenfalls mit Milzbrand beschäftigt. Während Koch am Ende seiner Publikation zur »Ätiologie der Milzbrand-Krankheit« sanitätspolizeiliche Vorschläge machte, um eine Ausbreitung der Viehseuche zu unterbinden,¹³ ging Louis Pasteur in den folgenden Jahren einen Schritt weiter. Nachdem es Henry Toussaint (1847–1890) gelungen war, den Erreger der Geflügelcholera zu identifizieren und er Pasteur 1878 Erregerkulturen zugesandt hatte, arbeiteten Pasteur und seine Mitarbeiter an der Entwicklung eines Impfstoffs gegen Geflügelcholera,¹⁴ wobei sie das Prinzip der Impfung gegen Pocken durch Kuh-

9 S. J. Andrew Mendelsohn: *Two Cultures of Bacteriology. Formation and Transformation of a Science in France and Germany, 1870–1914*, Diss. Phil. Princeton 1996.

10 Vgl. Robert Koch: *Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten*, Leipzig 1878.

11 S. Gradmann, *Krankheit im Labor*, S. 82–90.

12 Ebd., S. 84f.

13 Koch schlug vor, die Kadaver von an Milzbrand verstorbenen Tieren nicht zu vergraben, sondern diese an der Oberfläche auskühlen zu lassen oder in acht bis zehn Meter tiefen Gruben zu versenken, wo die Temperatur so niedrig ist, dass sich keine oder kaum Sporen bilden können, s. Koch: *Ätiologie der Milzbrand-Krankheit*, S. 22–24.

14 Vgl. Geison, *Private Science*, S. 159.

pockenlymphe aufgriffen.¹⁵ Weder Edward Jenner um 1800 noch Louis Pasteur achtzig Jahre später konnten die exakte Wirkweise des Prinzips erklären oder die im Impfstoff wirkenden Agentien benennen – es handelte sich um eine Behandlungsmethode, die sich in der Praxis bewährt hatte. Bei der Pockenimpfung wurde den Impflingen der für Menschen unschädliche Kuhpocken-Erreger injiziert, also ein weniger schädlicher ›avirulenter‹ Erreger sollte vor dem eigentlichen Verursacher schützen.¹⁶ Bei Fortzucht der von Toussaint erhaltenen Cholera-Kulturen beobachtete Pasteur, dass sich die Keime in einer Nährbouillon stärker vermehrten und besser gediehen als nach der von Toussaint beschriebenen Methode. Über einen längeren Zeitraum versuchte Pasteurs Mitarbeiter Émile Roux (1853–1933) die Cholera-Erreger abzuschwächen.¹⁷ Nachdem man Hühner mit frischen und verschieden alten Cholera-Kulturen infiziert hatte, stellte man fest, dass von denen, die mit der ältesten Kultur behandelt worden waren, elf von zwölf Versuchstieren überlebt hatten.¹⁸ Offensichtlich waren die Erreger während des Alterungsprozesses bzw. durch den länger ausgesetzten Kontakt mit der Umgebungsluft abgeschwächt worden.¹⁹ Auf Grundlage dieser Annahme versuchten Pasteur und seine Mitarbeiter, den Erreger über unterschiedlich lange Zeiträume abzuschwächen und Stämme mit unterschiedlicher Virulenz fortzuzüchten.²⁰ Der ältere Stamm mit geringer Virulenz sollte bei Hühnern, denen die Bakterienkulturen injiziert wurden, eine Grundimmunisierung mit leichten Krankheitssymptomen auslösen. Nach Abklingen etwaiger Krankheitssymptome wurden die Hühner ein weiteres Mal mit einem stärker virulenten Erregerstamm geimpft, ohne dass die Tiere – im Gegensatz zu den nicht vorgeimpften Hühnern – größeren Schaden nahmen. Gegebenenfalls wurden die Hühner ein drittes Mal geimpft, bevor ihnen am Ende ein hochvirulenter Erregerstamm injiziert wurde. Die derart präparierten Hühner sollten nun keine Krankheitssymptome mehr zeigen und gegen den Erreger immun sein.²¹

15 Vgl. Louis Pasteur: Die Hühnercholera, ihr Erreger, ihr Schutzimpfstoff, Leipzig 1923 [OA fr. 1880], S. 38 und 44.

16 Zur Pockenimpfung bei Jenner und die im 19. Jahrhundert ausgeführte Praxis s. Eberhard Wolff: Einschneidende Maßnahmen. Pockenschutzimpfung und traditionelle Gesellschaft im Württemberg des frühen 19. Jahrhunderts (= Beihefte MedGG 10), Stuttgart 1998.

17 S. Antonio Cadeddu: Pasteur et le choléra des poules. Révision critique d'un récit historique, in: *History and Philosophy of the Life Sciences* 7 (1985), S. 87–104.

18 S. Hervé Bazin: Vaccination – a History. From Lady Montagu to Genetic Engineering, Esher 2011, S. 151–168.

19 S. Pasteur, Hühnercholera, S. 67–75, insbes. S. 72.

20 S. Pasteur, ebd.; Geison, *Private Science*, S. 166–169; Bazin, *Vaccination*, S. 151–168.

21 Vgl. Pasteur, ebd., S. 36–43; Geison, ebd., S. 33, 39–40, 182, 245; Bazin, ebd., S. 151–168; zur Bedeutung der Geflügelcholera s. Axel C. Hüntelmann/Klaus Cussler: Die Geflügelcholera um 1900. Eine Epizootie im Schnittpunkt von Biopolitik, Landwirtschaft, Tierheilkunde und Humanmedizin, in: Johann Schäffer

Das unter Laborbedingungen als wirksam beschriebene Verfahren erwies sich jedoch in der Praxis als wenig brauchbar. Zum einen variierten die Bakterienkulturen, so dass Tiere nach der Impfung starben. Weiterhin erkrankten zahlreiche Tiere, einhergehend mit einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinzustands und einer Chronifizierung von Krankheitserscheinungen. Insbesondere erwies sich die mehrfache Impfung der Tiere in der Praxis als schwierig, aufwendig und teuer. Schließlich bot die aktive Impfung keinen endgültigen Schutz, wie Pasteur angenommen hatte: Die geimpften Hühner waren nur für einen begrenzten Zeitraum immun.²² Gleichwohl war es Pasteur und seinen Mitarbeitern erstmals gelungen, systematisch einen Impfstoff im Labor zu entwickeln und herzustellen.

In ähnlicher Weise entwickelten Henry Toussaint sowie Louis Pasteur und dessen Mitarbeiter einen Impfstoff gegen Milzbrand. Die Bakterienkulturen wurden durch Sauerstoff, Hitze, Phenol oder andere Chemikalien abgeschwächt und anschließend Versuchstieren injiziert, die daraufhin leichte Krankheitserscheinungen aufwiesen. Nach einer späteren Injektion mit nicht abgeschwächten, vollvirulenten Bakterienkulturen zeigten die vorbehandelten Tiere ebenfalls nur geringe Krankheitserscheinungen, während unbehandelte starben. Die Demonstration der Versuche und Bestätigung der Ergebnisse gerieten zu einem öffentlichkeitswirksamen Medienereignis. Nachdem der Tierarzt J. Hippolyte Rossignol (1837–1919) die Wirksamkeit des vermeintlichen Milzbrand-Impfstoffes angezweifelt hatte und der Landwirtschaftsverein von Melun einen Beweis für die Wirksamkeit forderte, behandelte man im Mai 1881 auf Rossignols Initiative hin auf dem Anwesen des Barons La Rochette in Pouilly-le-Fort 25 Schafe mit abgeschwächten Kulturen des Milzbrand-Erregers. Am 31. Mai wurde fünfzig Tieren, den 25 behandelten und weiteren 25 unbehandelten Schafen, eine Dosis mit vollvirulenten Bakterienkulturen verabreicht und zwei Tage später nahmen Pasteur und eine breite Öffentlichkeit aus Politikern, Veterinärmedizinerinnen, Landwirten und Reportern die Ergebnisse in Augenschein: von den vorbehandelten Schafen befanden sich mit einer Ausnahme alle bei guter Gesundheit, von den unbehandelten Schafen hingegen waren zahlreiche gestorben oder schwer erkrankt. Die Wirksamkeit der von Pasteur und sei-

(Hg.): Mensch – Tier – Medizin. Beziehungen und Probleme in Geschichte und Gegenwart, Gießen 2014, S. 55–67.

- 22 Vgl. R. Manninger: Geflügelcholera (Cholera avium. Pasteurellosis avium), in: Wilhelm Kolle et al. (Hg.): Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 6, Teil 1, 3. Aufl., Jena 1929, S. 529–562, hier S. 550; R. Klett: Die Serumtherapie der Geflügelcholera, in: M. Klimmer/A. Wolff-Eisner (Hg.): Handbuch der Serumtherapie und Serumdiagnostik in der Veterinär-Medizin, Leipzig 1911, S. 244–254, hier S. 244; Hüntelmann/Cussler, Geflügelcholera um 1900.

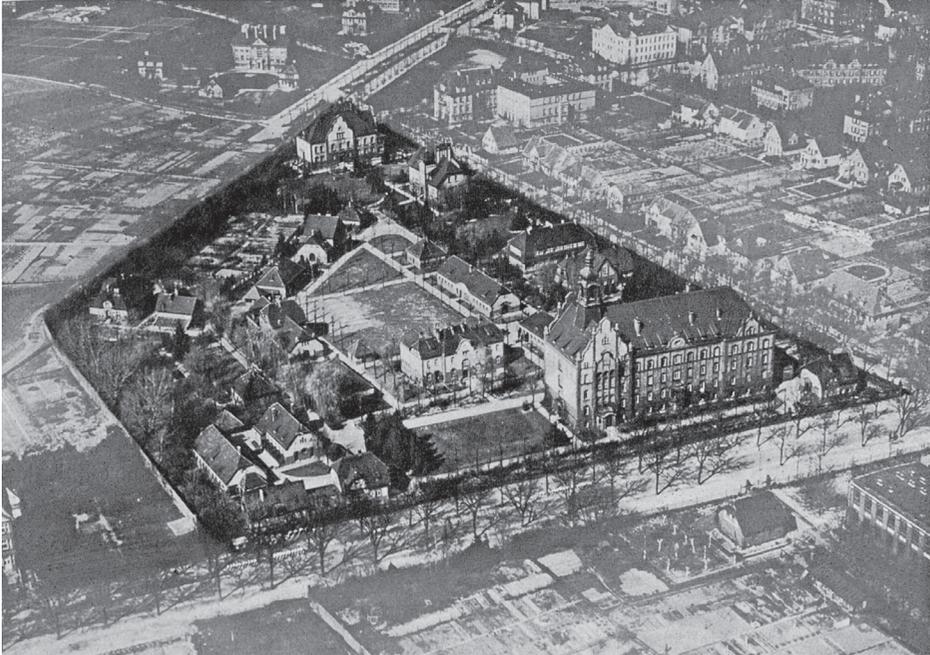
nen Mitarbeitern entwickelten Impfmethode schien damit bewiesen und die öffentliche Erprobung des Impfstoffs wurde als medizinischer Durchbruch gefeiert.²³

Jenner, Pasteur und Koch stehen stellvertretend Pate für Entwicklungen, Methoden und Prinzipien, die das Aufkommen der Immunologie Ende des 19. Jahrhunderts ermöglicht haben: Jenner sorgte für die Verwissenschaftlichung und Verbreitung der präventiv ausgerichteten volksmedizinischen Pockenschutzimpfung. Pasteur machte sich diese Maxime zu Eigen und entwickelte einen Impfstoff gegen Geflügelcholera und Milzbrand im Labor. Er zeigte, dass sich das Prinzip der Schutzimpfung auch auf andere Krankheiten übertragen ließ. Allerdings konnte er weder die wirksamen Agentien genau beschreiben noch die exakte Wirkungsweise und die immunologischen Prozesse erklären. An der Durchsetzung der Erregerlehre hatte Koch maßgeblich Anteil. (Das Vorhandensein von Mikroorganismen als Ursache einer Erkrankung wurde zwar seit Jahrzehnten ernsthaft diskutiert und einzelne Erreger waren bereits bekannt. Beschreibung und Nachweis der Erreger waren jedoch ungenau und unspezifisch, so dass deren Veröffentlichung von Diskussionen über ihre Aussagekraft begleitet war.) Kochs besonderes Verdienst bestand darin, methodische und praktische Neuerungen in die Medizin eingeführt zu haben. Durch den notwendig aufeinander folgenden Dreischritt der Identifizierung spezifischer Erreger im erkrankten Organismus, die Reinzüchtung dieser Erreger und die erneute Auslösung von Symptomen dieser bestimmten Krankheit konnte Koch nachweisen, dass die identifizierten Mikroorganismen in Verbindung mit der Krankheit standen und verursachendes Agens waren. Darüber hinaus führte er neue Praktiken der Züchtung, Kultivierung und Fixierung der Bakterien ein, um diese dauerhaft im Präparat und mikrofotografisch darstellen zu können. Dadurch und dank ihrer detaillierten Beschreibung konnte Koch spezifische Mikroorganismen als Ursache des Milzbrands und der Wundinfektionen ›objektiv‹²⁴ und unabhängig von Zeit, Ort und ausführender Person nachweisen.²⁵ Die Identifikation eines spezifischen Erregers, der eine bestimmte Erkrankung verursachte und entsprechende Symptome auslöste, hatte

23 Der kurze Überblick beteiligt sich nicht an der von verschiedenen Publikationen diskutierten Frage, welchen Anteil an der Entwicklung des Impfstoffes Henry Toussaint, Louis Pasteur, Émile Roux oder Charles Chamberland hatten. Hier soll nur umrissen werden, wie sich das Prinzip der Impfung aus der Praxis entwickelt hat, s. Antonio Cadeddu: Pasteur et la vaccination contre le charbon. Une analyse historique et critique, in: *History and Philosophy of the Life Sciences* 9 (1987), S. 255–276; Geison, *Private Science*, S. 145–176; Bazin, *Vaccination*, S. 151–168. Bei der späteren praktischen Anwendung kam es immer wieder zu Schwierigkeiten, weil der gegen Milzbrand hergestellte Impfstoff in seiner Wirkung stark variierte.

24 Lorraine Daston und Peter Galison sprechen in diesem Zusammenhang von einer »mechanischen Objektivität«, s. Lorraine Daston/Peter Galison: *Objektivität*, Frankfurt a. Main 2007, Kap. 3.

25 S. hierzu auch die Beiträge in Thomas Schlich/Christoph Gradmann (Hg.): *Strategien der Kausalität. Konzepte der Krankheitsverursachung im 19. und 20. Jahrhundert*, Pfaffenweiler 1999.



Das Areal der ca. 1900 errichteten Bakteriologischen Abteilung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes bzw. Reichsgesundheitsamtes, ca. 1920er-Jahre

jedoch weitere Implikationen, die mit dem Begriff »Spezifität« beschrieben wurden. Es lag nicht nur ein kausaler Zusammenhang zwischen Erreger und Krankheit vor, sondern jede (Infektions-)Krankheit wurde durch einen spezifischen Erreger ausgelöst, der eben nur diese, aber keine anderen Erkrankungen verursachen konnte.²⁶

Die Erregerlehre und die Methode zum Nachweis von Bakterien als Krankheitsverursacher setzten sich in den folgenden Jahren endgültig durch, insbesondere nachdem Robert Koch zum Regierungsrat im 1876 gegründeten Kaiserlichen Gesundheitsamt (KGA) ernannt worden war.²⁷ Die Erreger zahlreicher Krankheiten wurden in kurzer Zeit beschrieben; es begann eine regelrechte »Jagd« auf Mikroben.²⁸ Nachdem es Koch

26 Vgl. zur Spezifität Pauline M. H. Mazumdar: *Species and Specificity. An Interpretation of the History of Immunology*, Cambridge 1995.

27 Zum KGA s. Axel C. Hüntelmann: *Hygiene im Namen des Staates. Das Reichsgesundheitsamt 1876–1933*, Göttingen 2008.

28 Eine solche Jagd suggeriert Paul de Kruif: *Mikrobenjäger*, 9. Aufl. (OA engl. 1926), Zürich 1941.

1882 gelungen war, den Erreger der Tuberkulose zu identifizieren, entbrannte zwischen seiner und Pasteurs Forschergruppe ein Wettstreit darum, wer als erster den Erreger der Cholera isolieren und beschreiben würde.²⁹ Von der Lösung dieser Aufgabe erhofften sich die Wissenschaftler natürlich auch Ruhm, vor allem aber legte die Erstbeschreibung den Grundstock für eine genaue Darstellung des Erregers, seiner Biologie, der Übertragungsweise und der Verbreitungswege. Kenntnisse hierüber waren notwendig, um geeignete sanitätspolizeiliche Maßnahmen zur Eingrenzung und Eindämmung einer ansteckenden Krankheit vornehmen zu können. Die auf die Abtötung des Erregers abzielende Desinfektion und Sterilisation als Form der Seuchenbekämpfung wurde vor allem in Deutschland erforscht und praktiziert. In Frankreich bildeten die Kenntnisse über die Mikrobiologie des Erregers die Grundlage, um präventiv wirkende Impfstoffe zu entwickeln.³⁰

Schließlich lassen sich an den Arbeiten von Jenner, Pasteur und Koch einige Merkmale aufzeigen, die nicht nur für Behring und Kitasato, sondern für die Geschichte der Immunologie im 20. Jahrhundert maßgebend sind: Jenner und Pasteur und die Rezeption ihrer Arbeiten in Deutschland offenbaren, wie international die Forschung bereits im (frühen) 19. Jahrhundert war. Deshalb kann die Geschichte der Immunologie in Deutschland immer nur einen Teilausschnitt einer Geschichte der Immunologie darstellen.³¹ Die gegenseitige Konkurrenz und Referenz zwischen dem Chemiker Pasteur und dem Mediziner Koch zeigen ferner, dass Immunologie von Beginn an interdisziplinär war. Darüber hinaus verweist Kochs Veröffentlichung zu den technischen Verfahren bei der Untersuchung von Bakterien³² darauf, dass Apparate und technische Verfahren von Beginn an eine Voraussetzung für immunologische Forschung waren. Zur Standardausrüstung im Labor gehörte sowohl bei Pasteur als auch bei Koch das Mikroskop. Seit den 1860er-Jahren hatte sich die Untersuchung auf die Mikroebene verlagert. Eine Limitierung der Forschung ergab sich aus den technischen Bedingungen, die bis zum Ende des Jahrhunderts stetig verbessert wurden. Überdies war in den letzten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts die *laboratory revolution*³³ so weit fortgeschritten, dass immunologische Forschung in einer artifiziellen Umgebung, im Labor, losgelöst von Klinik und Praxis,

29 Vgl. Annick Perrot/Maxime Schwartz: Robert Koch – Louis Pasteur. Duell zweier Giganten, Darmstadt 2015.

30 Zu den unterschiedlichen Kulturen der Bakteriologie Mendelsohn, *Two Cultures of Bacteriology*.

31 S. hierzu maßgeblich Arthur M. Silverstein: *A history of immunology*, San Diego 1989.

32 Vgl. Koch, Verfahren.

33 Vgl. die Beiträge in Andrew Cunningham/Perry Williams (Hg.): *The laboratory revolution in medicine*, Cambridge 1992.

betrieben werden konnte. Gleichzeitig waren die ersten Impfstoffe aus der Praxis heraus entwickelt worden.

Mit dem Begriff »Impfung« beschrieb man nicht nur die Verabreichung eines Schutzstoffes, darunter wurde allgemein botanisch das »Einschneiden« oder Pfropfen verstanden, das Einbringen eines Stoffes: So beschreibt Koch mit »Impfversuchen« das Einbringen von Bakterienkulturen bzw. genauer das Einschneiden der Haut des Versuchstieres und das Einbringen von Blut oder anderen Krankheitsstoffen, die er als Impfmateriale bezeichnete.³⁴ Ebenso hatte der Begriff »Immunität« noch eine andere Bedeutung. Zwar implizierte er, wie auch späterhin, dass man frei von Symptomen, das heißt, unempfindlich gegen eine Krankheit blieb oder widerstandsfähig war. Wie diese Immunität wirkte, darüber gab es jedoch unterschiedliche Meinungen. So wählte Pasteur Stoffe im Körper des erkrankten Organismus, die den Bakterien als Nahrung dienten und nachdem diese durch abgeschwächte Mikroorganismen aufgezehrt war und die Quelle versiegte, sei der Körper immun.

Den in komprimierter Darstellung hier aufgezeigten internationalen Kontext der Entstehung und Entwicklung der deutschen Immunologie gilt es weiterhin mitzudenken. Nachfolgend konzentriert sich der Beitrag auf die Entwicklungen in Deutschland.

Geburtsstunde der Immunologie

Dem Artikel »Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren« und den in diesem dargestellten Forschungsergebnissen gingen drei Arbeitsschritte voraus: erstens die Identifizierung des Diphtherie-Erregers durch Friedrich Löffler (1852–1915), zweitens die durch Émile Roux und Alexandre Yersin (1863–1943) beschriebene Beobachtung, dass die für Diphtherie typischen Krankheitserscheinungen nicht durch den Erreger, sondern durch die giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien ausgelöst werden, und drittens die Arbeiten von Emil Behring zur inneren Desinfektion im Vorfeld der Forschungen zur Immunität.

Auf knapp achtzig Seiten fasste der an das Kaiserliche Gesundheitsamt (KGA) abkommandierte preußische Stabsarzt Friedrich Löffler im Dezember 1883 seine Arbeiten über den Einfluss der Mikroorganismen auf die Entstehung der Diphtherie zusammen. Als Mitarbeiter Robert Kochs hatte er im Bakteriologischen Labor des KGA gearbeitet. Löffler referierte alle bisherigen Studien zur Diphtherie und folgte, dass es zwar Unter-

34 Vgl. Koch, Ätiologie, S. 6.



Links: Friedrich Löffler
als Sanitätsoffizier,
ca. 1880er-Jahre

Rechts: Friedrich Löffler
und Robert Koch,
ca. 1880er-Jahre

suchungen gebe, in denen über Mikroorganismen im erkrankten Gewebe berichtet würde, allerdings seien diese bisher in keiner Arbeit in ihrem Zusammenhang als Ursache der Diphtherie-Erkrankung dargestellt worden.³⁵ Ausführlich beschrieb Löffler die »mit Hülfe der neuesten Untersuchungsmethoden« durchgeführten Arbeiten, wobei er in seiner Beweisführung Koch folgte und erstmals die als »Postulate«³⁶ bezeichneten notwendig zu erfüllenden Bedingungen beschrieb, damit ein Mikroorganismus eindeutig als Ursache einer Erkrankung gelten konnte. Löffler untersuchte pathologisches Gewebematerial von 26 »Fällen« nach übereinstimmenden, gehäuft auftretenden Mikroorganismen deren Existenz mit dem erkrankten Gewebe korrelierte. In den Gewebeproben fand er sowohl »Mikrokokken« als auch »Stäbchen«, die er getrennt voneinander isolierte und in Reinkultur nach der Koch'schen Kulturmethode auf festem Nährboden züchtete. Die Isolierung der Kulturen erwies sich bei diesem Vorgang als schwierig: Die Organproben mussten von äußerlichen bakteriellen Verunreinigungen gesäubert werden und auch bei der Übertragung des Gewebes auf den Nährboden musste man vorsichtig vorgehen. Mit den Reinkulturen der gehäuft auftretenden Mikroorganismen wurden im nächsten

35 Vgl. Löffler, Untersuchungen, S. 436 f.

36 Die als Koch'sche Postulate bezeichneten Bedingungen wurden zwar von Robert Koch als Bedingung für den Nachweis spezifischer Krankheitserreger formuliert, aber von ihm selbst nicht als solche bezeichnet. Erstmals fasste Löffler diese Abfolge der Bedingungen in seinem Artikel über die Erreger der Diphtherie zusammen, s. Friedrich Löffler: Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe, in: MKGA 2 (1884), S. 421–499, hier S. 424 zusammen; s. auch Christoph Gradmann: Alles eine Frage der Methode. Zur Historizität der Koch'schen Postulate, 1840–2000, in: Medizinhistorisches Journal 43 (2008), S. 121–148.

Schritt verschiedene Tierspezies infiziert, um festzustellen, ob sich eine der menschlichen Diphtherie ähnliche Erkrankung erzeugen lässt. Gleichzeitig wollte Löffler herausfinden, ob bestimmte Tierarten besonders für Diphtherie empfänglich sind. In zahllosen Versuchsanordnungen wurden die Reinkulturen auf Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben, Hühner, ein Hund und vier Affen übertragen, wobei sich das Meerschweinchen als besonders anfällig für Diphtherie erwies.³⁷ Am Ende seiner Untersuchung äußerte Löffler den Verdacht, dass die Krankheitserscheinungen und der Tod der Versuchstiere nicht durch die Bakterien selbst verursacht werden, sondern durch von »den Bacillen productirt[e] chemische Körper«. Er regte abschließend an, »die wirksame Bekämpfung der durch das bacilläre Gift hervorgerufenen Intoxication ins Auge« zu fassen.³⁸

Einige Jahre später bestätigten Émile Roux und Alexandre Yersin die Vermutung Löfflers. Sie hatten beobachtet, dass Versuchstiere, denen man Kulturen des Diphtherie-Erregers injiziert hatte, schwere Schädigungen der inneren Organe erlitten, in denen sich allerdings keine Erreger nachweisen ließen. Daraus schlossen sie, dass die Bakterien einen Giftstoff produzieren müssten, der sich im Körper verteilt und an Stellen jenseits der Injektionsstelle bzw. der Eintrittspforte des Erregers in den Körper die Organschädigungen auslöst.³⁹ Ihnen war es am 1887 gegründeten Institut Pasteur in Paris gelungen, aus Diphtherie-Bakterienkulturen einen Stoff mit toxischen Eigenschaften zu filtrieren, mit dessen Hilfe die für Diphtherie typischen Krankheitssymptome ausgelöst werden konnten.⁴⁰ Ludwig Brieger (1849–1919) und Carl Fraenkel (1861–1915), Mitarbeiter am Institut für Hygiene der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, untersuchten den Bakteriengiftstoff näher und wiesen durch Fällungsreaktionen nach, dass es sich um einen Eiweißkörper, ein Albumin oder Pepton, handeln müsse. Sie bezeichneten die Substanz als »Toxalbumine«.⁴¹

Mit der Identifizierung von Bakterien als Krankheitsursache begann die Erforschung ihrer Entwicklung und deren Verbreitungs- und Übertragungswege. Die wissenschaft-

37 Vgl. Löffler, Untersuchungen, S. 438–452; zusammengefasst in Hüntelmann, Hygiene, S. 227–238.

38 Vgl. ebd., S. 482 und 499.

39 S. Friedrich Löffler: Der gegenwärtige Stand der Frage nach der Entstehung der Diphtherie, in: DMW 16 (1890), S. 81–84, 108–111.

40 Vgl. Émile Roux/Alexandre Yersin: Contribution à l'étude de la diphthérie, in: Annales de l'Institut Pasteur 2 (1888), S. 629–661; dies.: Contribution à l'étude de la diphthérie (2e mémoire), in: Annales de l'Institut Pasteur 3 (1889), S. 273–288; sowie dies.: Contribution à l'étude de la diphthérie (3e mémoire), in: Annales de l'Institut Pasteur 4 (1890), S. 385–426.

41 Vgl. Ludwig Brieger/Carl Fraenkel, Untersuchungen über Bakteriengifte, in: BKW 27 (1890), S. 246, 268–271, 1133–1135; Carola Throm: Das Diphtherieserum. Ein neues Therapieprinzip, seine Entwicklung und Markteinführung, Stuttgart 1995, S. 34f.

lichen Untersuchungen zielten u. a. darauf ab, die Übertragung der Bakterien präventiv zu vermeiden. Während Louis Pasteur in Frankreich mit ›Hilfe‹ der Bakterien zu Impfstoffen forschte, die präventiv den geimpften Organismus an den Erreger gewöhnen sollten, zielten die Arbeiten Robert Kochs und seiner Mitarbeiter darauf ab, die Erreger zu bekämpfen und abzutöten.⁴² Als Regierungsrat und Mitglied des KGA testete Koch, nachdem eine Reihe von Krankheitserregern identifiziert worden waren, Verfahren zur Abtötung von Bakterien durch verschiedene Chemikalien wie »schwefelige Säure« oder Carbolsäure, Wasserdampf oder heißer Dampf.⁴³ Bezeichnete »Infektion« das Eindringen oder Hineintun von krankheitsübertragenden Stoffen oder mikroskopisch kleiner Lebewesen, gemeinhin als Ansteckung durch Krankheitserreger benannt, so zielte die Des-Infektion auf die Negierung dieser Ansteckung, meistens als Entkeimung bezeichnet; sie sollte die Übertragung und das Eindringen der pathogenen Mikroorganismen unterbinden. Selbst wenn in den 1880er-Jahren noch nicht alle Krankheitserreger bekannt waren, galt es, vermeintliche Ansteckungs- und Infektionsstoffe unschädlich zu machen und zu vernichten, um eine Verbreitung der krankmachenden Stoffe zu verhindern.⁴⁴ Dies sollte durch das Abwaschen von Oberflächen oder Wänden mit schwefeliger oder Carbolsäure, per Versprühen von heißem Wasserdampf geschehen, wobei beklagt wurde, man könne Krankheitserreger im Wasser oder in der Luft nur schwer abtöten. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Chemikalien auf ihre desinfizierende Wirkung hin getestet.

In dieser Zeit prüfte Emil Behring, damals Militärarzt in Posen, ausführlich chemische Substanzen zur antiseptischen Wundbehandlung. Im Unterschied zu Koch beabsichtigte Behring aber nicht, alle Bakterien abzutöten, was ihm nur schwer möglich schien. Vielmehr sollte der Körper durch die Behandlung mit Chemikalien »konserviert« und vor infektiösen Stoffen bewahrt werden, so wie »man einen Schinken durch Räuchern gegen Verwesung schützt«.⁴⁵ Jodpräparate schienen ihm besonders geeignet und im Tierversuch untersuchte er den Einfluss von Jodverbindungen auf den lebenden Organismus. Zwar konnte das verabreichte Jodoform die Versuchstiere dahingehend schützen, dass die Bakterien ihre Wirkung nicht voll entfalteten und abstarben, Behring

42 Vgl. Mendelsohn, *Two Cultures of Bacteriology*.

43 S. hierzu zahlreiche Beiträge in den ersten beiden Bänden der MKGA.

44 »Das Ziel, in allen Fällen mit Sicherheit desinficiren zu können [...]«, s. Robert Koch: Ueber Desinfection, in: MKGA 1 (1881), S. 234–282.

45 Vgl. Emil Behring: Ueber Jodoform und Jodoformwirkung, in: DMW 8 (1882), S. 146–148, hier S. 146; sowie ders.: Die Bedeutung des Jodoforms in der antiseptischen Wundbehandlung, in: DMW 8 (1882), S. 321–323, 336 f. S. auch Heinz Zeiss/Richard Bieling: Emil von Behring. Gestalt und Werk, Berlin 1941, S. 32–35, 56.

stellte allerdings auch fest, dass die chemischen Substanzen den Organismus schädigen und Vergiftungserscheinungen hervorrufen konnten.⁴⁶ Nach seiner Versetzung als Militärarzt und der zwischenzeitlichen Ausbildung und Prüfung als Kreisarzt setzte Behring seine wissenschaftlichen Arbeiten 1887 für ein Jahr unter der Leitung von Carl Binz (1832–1913) am Pharmakologischen Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn fort. Dort prüfte er die spezifisch antitoxischen und bakteriziden Eigenschaften chemischer Substanzen wie Silberlösungen, Quecksilbersublimat und Creolin.⁴⁷ Überdies hatte Behring beobachtet, dass analog zu anderen Desinfektionsmitteln das Blut bzw. Serum von Ratten in der Lage war, das Wachstum von Milzbranderreger stark zu hemmen oder die Erreger *in vitro* abzutöten.⁴⁸

Nach einem kurzen Intermezzo am Militärärztlichen Friedrich-Wilhelm-Institut wurde Behring im Juli 1889 an das Koch'sche Institut für Hygiene abkommandiert. Hier machte er die Bekanntschaft mit Shibasaburo Kitasato, mit dem er 1890 den Artikel »Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren« verfassen sollte. Der japanische Bakteriologe war 1885 zur medizinischen Fortbildung nach Deutschland gekommen und im Institut für Hygiene mit der Erforschung des Tetanus-Erregers betraut worden. 1889 gelang es Kitasato, den Erreger zu isolieren und in Reinform zu züchten.

Am Institut für Hygiene in Berlin vereinigte Emil Behring die beiden in Bonn verfolgten bzw. begonnenen Forschungslinien. Er setzte zum einen die Studien zur »inneren Desinfektion« fort und vertiefte weiterhin die Arbeiten zur bakteriziden Wirkung bestimmter Blutsera. Behring bekämpfte Krankheitserreger, indem er den Versuchstieren vor oder nach der Injektion von Bakterienkulturen chemische Substanzen injizierte, deren desinfizierende Wirkung bekannt war. Durch die »innere Desinfektion« gelang es ihm, den Tod der mit Bakterien infizierten Tiere hinauszuzögern oder sogar zu ver-

46 Vgl. Emil Behring: Ueber Jodoformintoxication, in: DMW 8 (1882), S. 278 f., 297 f.; ders.: Ueber Jodoformvergiftungen und ihre Behandlung, in: DMW 10 (1884), S. 68–70.

47 Vgl. z. B. Emil Behring: Der antiseptische Werth der Silberlösungen und Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen, in: DMW 13 (1887), S. 805–807; ders.: Ueber den antiseptischen Werth des Creolins und Bemerkungen über die Giftigkeit antiseptischer Mittel, in: Deutsche militärärztliche Zeitschrift 8 (1888), S. 337–348; ders.: Ueber Quecksilbersublimat in eiweißhaltigen Flüssigkeiten, in: Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 3 (1888), S. 27–30, 64–66; ders.: Ueber die Bestimmung des antiseptischen Werthes chemischer Präparate mit besonderer Berücksichtigung einiger Quecksilbersalze, in: DMW 15 (1889), S. 837–839, 869 f., 884–887.

48 Vgl. Zeiss/Bieling, Behring, S. 45 f.; Throm, Diphtherieserum, S. 30–34; ausführlich Derek S. Linton: Emil von Behring. Infectious Disease, Immunology, Serum Therapy, Philadelphia 2005, S. 41–52; Axel C. Hüntelmann: Diphtheriaserum and Serumtherapy – Development, Production and Regulation in fin de siècle Germany, in: *Dynamis. Acta Hispanica ad Medicinam Scientiarumque Historiam Illustrandam* 27 (2007), S. 107–131.

hüten, wobei er nur bei lokaler Behandlung nahe der Stelle, an der die Bakterienkulturen »überimpft« wurden, sichere Erfolge erzielte. Es steht zu vermuten, dass chemische Substanzen, die nahe der Applikationsstelle der Bakterienkulturen verabreicht wurden, diese abschwächten und die Tiere deshalb überlebten. Weiterhin stellte Behring fest, dass Tiere, die die Tortur der inneren Desinfektion und die Krankheit überlebt hatten, anschließend unempfindlich gegen eine weitere Infektion waren.⁴⁹

Die Versuche zur »inneren Desinfektion« hatte Behring vor allem mit Milzbrand- und Diphtherie-Bakterien-Kulturen ausgeführt. Zum einen, weil die Bakterien als Erreger bekannt waren und in Reinform kultiviert werden konnten, zum anderen, weil sich die verwendeten Versuchstiere Mäuse, Ratten, Meerschweinchen als besonders empfänglich erwiesen.⁵⁰ Dabei hatte Behring bereits in Bonn beobachtet, dass Ratten gegen Milzbrand-Erreger unempfindlich waren, quasi eine natürliche Immunität gegen Milzbrand besaßen, und Rattenblut *in vitro* in der Lage war, Milzbrand-Erreger abzutöten. Er übertrug diese Versuche auch *in vivo* und zeigte somit die bakterizide Eigenschaft des Blutserums im lebenden Tier.⁵¹ Auch Meerschweinchen waren gegen Cholera-Erreger relativ unempfindlich; so konnte deren Serum Cholera-Erreger unschädlich machen.⁵² Im Unterschied zur bakteriziden Wirkung chemischer Substanzen beschränkte sich die Unempfindlichkeit gegen bestimmte Krankheitserreger und die keimtötende Wirkung von Seren jedoch auf spezifische Erkrankungen und einzelne Tierarten und war kein allgemeines Phänomen. Ebenso wurden Tiere, die ursprünglich für Milzbrand empfänglich und dagegen immunisiert worden waren, nur gegen Milzbrand und keine andere Erkrankung immun. Diese schützende Aktivität müsse, so vermuteten Behring und Franz Nissen im Mai 1890, durch spezifische, im Blutserum lösliche »Stoffe« bzw. »Substanzen« bewirkt werden.⁵³ Behring beobachtete zudem, dass in Versuchstieren, die mit dem Serum immunisierter Tiere behandelt und vor- oder nachher mit Bakterienkulturen infiziert worden waren, die Lebensfähigkeit der Bakterien nicht eingeschränkt wurde: Diese Tiere zeigten trotzdem keine Krankheitssymptome und blieben gesund.

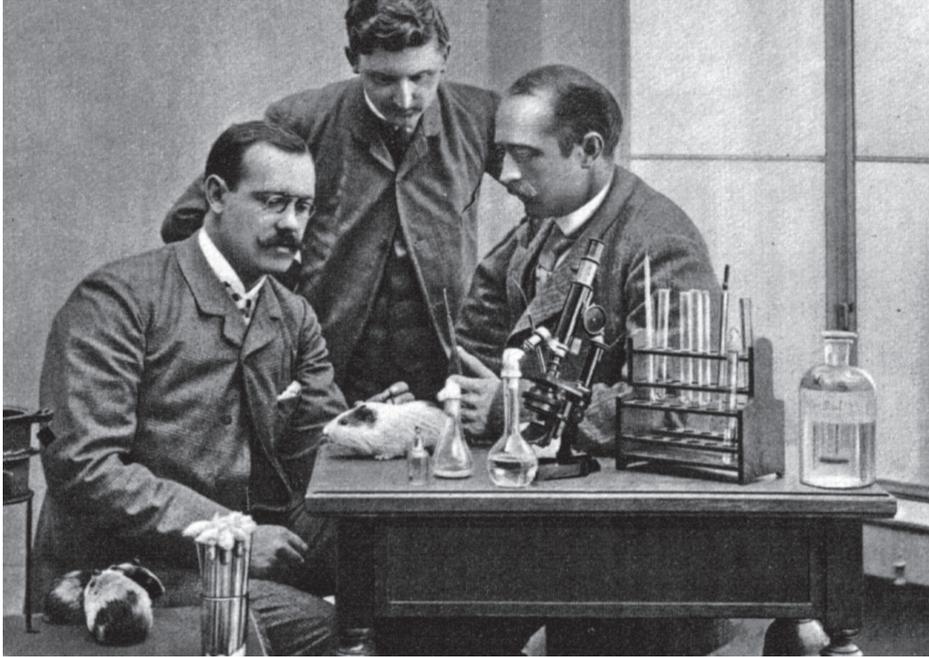
49 Vgl. Emil Behring: Ueber Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden, in: ZHI 9 (1890), S. 395–478; zur »inneren Desinfektion« s. Zeiss/Bieling: Behring, S. 55; Throm: Diphtherieserum, S. 37 f.; Linton: Emil von Behring, S. 52–86; Jonathan Simon: Emil Behring's Medical Culture: From Disinfection to Serotherapy, in: Medical History 51 (2007), S. 201–218; Hüntelmann, Diphtheriaserum.

50 Vgl. Zeiss/Bieling, Behring, S. 55.

51 Vgl. Emil Behring: Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand, in: Centralblatt für Klinische Medicin 38 (1888), S. 681–690; ders.: Beiträge zur Aetiologie des Milzbrandes, in: ZHI 6 (1889), S. 118–144 sowie 7 (1889), S. 171–185; Throm, Diphtherieserum, S. 34 f.

52 Vgl. Emil Behring/Franz Nissen: Ueber bacterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Ein Beitrag zur Immunitätsfrage, in: ZHI 8 (1890), S. 412–433, hier S. 429.

53 Vgl. Behring/Nissen, Ueber bacterienfeindliche Eigenschaften.



Erich Wernicke (links), Paul Frosch (Mitte) und Emil Behring (rechts) im Institut für Hygiene, Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, ca. 1890

Daraus schloss Behring, dass die im Blutserum immunisierter Tiere enthaltenen Stoffe nicht die Bakterien selbst bekämpften, sondern deren Giftstoffe neutralisierten. Seine These bestätigte sich, nachdem er den mit dem Blutserum immunisierter Tiere vorbehandelten Versuchstieren statt Bakterienkulturen nur das Gift verabreichte und diese ebenfalls keine Krankheitssymptome ausbildeten. Kitasato, der im Rahmen seiner Experimente zur Züchtung der Reinkultur von Tetanus-Erregern ähnliche Versuche mit Kaninchen angestellt hatte, erzielte vergleichbare Ergebnisse für Tetanus.⁵⁴ Die im Blut immunisierter Tiere wirksamen Stoffe bezeichnete Behring als Antitoxine. Paul Ehrlich (1854–1915) prägte 1891 in seiner Publikation »Experimentelle Untersuchungen über Immunität« für diese Stoffe den Begriff »Antikörper«.⁵⁵

54 Zusammenfassend Zeiss/Bieling, Behring, S. 55–58; Throm, Diphtherieserum, S. 38 f.; Linton, Emil von Behring, S. 52–86; Hüntelmann, Diphtheriaserum.

55 Vgl. Paul Ehrlich: Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin, in: DMW 17 (1891), S. 976–978, hier S. 976.

Die Ergebnisse ihrer Arbeiten über das Zustandekommen der Diphtherie- und Tetanus-Immunität fassten Behring und Kitasato in einem zweiseitigen Artikel zusammen, in dem sie verkündeten: Es sei ihnen gelungen, sowohl bereits infizierte Tiere zu heilen, als auch gesunde Tiere so vorzubehandeln, dass diese nach einer künstlich herbeigeführten Infektion mit Tetanus-Erregern nicht erkranken würden. Die Immunität beruhe auf der Fähigkeit des Blutserums, die von den Bakterien produzierten toxischen Substanzen unschädlich zu machen. Keine der bisher bekannten Theorien könne die beschriebene Wirkungsweise und die Immunität der Tiere erklären. Aufgrund ihrer Versuche könne man folgende Schlüsse ziehen, »die an Beweiskraft nichts zu wünschen übrig lassen [...]:

1. Blut des tetanusimmunen Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.

2. Diese Eigenschaften sind auch im extravasculären Blut und in dem daraus gewonnenen zellenfreien Serum nachweisbar.

3. Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, dass sie auch im Organismus anderer Tiere wirksam bleiben, so dass man imstande ist, durch die Blut- bzw. Serumtransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

4. Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blut solcher Tiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Tieren einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Tiere im Blut und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.«⁵⁶

Eine Woche später publizierte Behring einen weiteren Artikel, in dem er die von ihm ausgeführten »Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren« detailliert darstellte und die Methoden beschrieb, durch die Versuchstiere gegen Diphtherie immunisiert werden konnten:⁵⁷ Immunisierung mit sterilisierten Diphtherie-Bakterienkulturen; Verwendung von mit Jodtrichlorid abgeschwächten Bakterienkulturen; Anwendung von Toxinen aus den Körpersäften von an Diphtherie verstorbenen Tieren; Infektion von Versuchstieren mit Diphtherie-Bakterienkulturen und anschließende Behandlung mit chemischen Substanzen; sowie umgekehrt – erst Behandlung der Tiere mit Wasserstoffperoxid und danach Infektion mit Diphtherie-Erregerkulturen. Die Injektion zuvor mit Jodtrichlorid abgeschwächten Bakterienkulturen war am erfolgreichsten und wirkte am zuverlässigsten. Diese Prozedur wurde mehrfach mit abnehmender Dosis Jodtrichlorid wiederholt, so dass die derart behandelten Versuchstiere am Ende eine mehrfach tödliche Dosis vertrugen und als immun galten. Überdies habe man auch Mäuse, bei denen Tetanus bereits ausgebrochen sei, durch die Verabreichung

56 Behring/Kitasato, Ueber das Zustandekommen, S. 1113 f.

57 Emil Behring, Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren, in: DMW 16 (1890), S. 1145–1148.

von Serum heilen können. Behring betonte allerdings, dass die derzeitigen Methoden zur Behandlung kranker Menschen sich nicht eigneten, da die chemischen Substanzen selbst organische Schädigungen hervorrufen würden.⁵⁸ Die Publikation von Behrings und Kitasatos Forschungen über die Immunität bei Tieren gilt als Nukleus, als Geburtsstunde der Immunologie (in Deutschland), da es den Autoren gelang, erstmalig Antitoxine und die Prinzipien der passiven Immunisierung zu beschreiben.

Medizinhistorische Einordnung der Behring'schen Immunitätsforschung

Die Forschungsergebnisse Behrings und Kitasatos waren eingebettet in eine Reihe weiterer in Berlin, München und andernorts durchgeführter Studien, auf die sich die Autoren bezogen bzw. die sie in ihre wissenschaftliche Arbeit einbezogen.⁵⁹ Zugleich arbeiteten zahlreiche Lebenswissenschaftler zu ähnlichen Problemen und Fragestellungen. So wurde Behring kurz nach der Veröffentlichung seines Textes mit Ansprüchen konfrontiert, die die Priorität der Erkenntnisse für sich reklamierten. Professor Ogata aus Tokio beanspruchte bspw., die immunisierende und heilende Wirkung des Blutes immuner Tiere knapp ein Jahr vor Behring und Kitasato beobachtet und in einer deutschen Zeitschrift publiziert zu haben. Und Rudolf Emmerich (1852–1914) reklamierte für sich, die »Möglichkeit der Blutserumtherapie« und Gewinnung und therapeutische Verwendung immunisierender Substanzen aus dem »Gewebsaft« schon einige Jahre vorher erkannt zu haben. Weitere Diskussionen ergaben sich mit dem oben erwähnten Carl Fraenkel aus dem Berliner Institut für Hygiene, der zur Zusammensetzung und Konstitution der Diphtheriegifte gearbeitet hatte. Vor allem die Prioritätsansprüche von Ogata und Emmerich parierte Behring mit einer schriftlichen Erwiderung, in der er seine eigenen Ansprüche verteidigte.⁶⁰

Grundsätzlich lassen sich drei Forschungsfelder benennen, die in diesem Zeitraum und nach der Veröffentlichung über Diphtherie-Immunität für die ›Geburt‹ der Immunologie relevant waren. Erstens wurde auf dem Gebiet der Bakteriologie zur Ätiologie und Epidemiologie verschiedener Erreger geforscht. Mit Ausbruch der Cholera im Sommer 1892 in Hamburg und den von Koch organisierten Maßnahmen zur Bekämpfung

58 Vgl. Behring, Untersuchungen; Throm, Diphtherieserum, S. 39 f.

59 Vgl. als Überblick Silverstein, History Immunology.

60 Vgl. Zeiss/Bieling, Behring, S. 64–68; Throm, Diphtherieserum, S. 45 f.; Linton, Emil von Behring, S. 86–98.

der Epidemie avancierte die Bakteriologie zur Leitwissenschaft. Zweitens forschten eine Reihe von Lebenswissenschaftlern zur Konstitution und Zusammensetzung der Toxine und Antitoxine und versuchte, die mikrobiologische und biochemische Wirkungsweise immunologischer Prozesse theoretisch zu erklären. Und drittens griffen einige Wissenschaftler die Arbeiten von Pasteur, Behring und Kitasato auf und bemühten sich, weitere Impfstoffe und Seren zu entwickeln.

Nachdem Louis Pasteur Anfang der 1880er-Jahre einen Impfstoff gegen Milzbrand entwickelt hatte, übertrug er das Konzept auch auf andere Infektionskrankheiten, wie zum Beispiel Rotlauf. Auch bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen Tollwut arbeitete Pasteur mit einem Verfahren, das den noch nicht identifizierten Erreger abschwächen sollte. Der Impfstoff wurde aus dem Rückenmark an Tollwut erkrankter Tiere – als Versuchstier hatte Pasteur das Kaninchen installiert – gewonnen, in dem man den Erreger vermutete, und die Abschwächung erfolgte über Tierpassagen und die längere Lagerung und Trocknung an der Luft. Bei Joseph Meister (1876–1940), einem der ersten Menschen, der nach dem Biss eines tollwütigen Hundes mit dem Impfstoff behandelt wurde, wurden im Juli 1885 mehrere Dosen des Impfstoffs mit steigender Virulenz injiziert.⁶¹ Nachdem Meister bis Ende August keine Krankheitsanzeichen zeigte, wurde der Versuch von Pasteur als Erfolg gewertet. Die Veröffentlichung des Falles im Oktober 1885 feierte man als nationales Ereignis. In den Folgemonaten reisten mehr als 2.500 Menschen, die von tollwütigen Tieren angefallen worden waren, zu Pasteur nach Paris, um sich impfen zu lassen. Um die Behandlung der Patienten zu finanzieren, warb man in Tageszeitungen für öffentliche Spenden. Durch »Subscriptionen« wurde genügend Kapital gesammelt, um ein Forschungs- und Behandlungsinstitut – das 1887 gegründete Institut Pasteur – zu errichten. Dies war anfangs allein für die Erforschung und Behandlung der Tollwut gedacht, dann aber realisierte man es als breiter angelegte mikrobiologische Forschungs- und Lehrinrichtung, in der die Sektion zur Herstellung des Tollwut-Impfstoffs und der Behandlung von Patienten nur eine von sechs Abteilungen war.⁶²

Obwohl die Arbeiten von Pasteur in Deutschland sehr kritisch diskutiert und die Wirksamkeit der Impfstoffe angezweifelt wurden,⁶³ nahm man auch hier die praktische Entwicklung von Impfstoffen auf. Und für die Idee, ein vornehmlich der Forschung gewidmetes Institut zu gründen, konnte sich Koch ebenfalls erwärmen. Nachdem er

61 Die Virulenz des Impfstoffes wurde an der Dauer der Inkubationszeit der Tiere bemessen.

62 Ausführlich Geison, *Private Science*, S. 177–256; Bazin, *Vaccination*, S. 225–282.

63 S. z. B. den kritischen Artikel zum Milzbrand-Impfstoff von Friedrich Löffler: Zur Immunitätsfrage, in: *MKGA* 1 (1881), S. 135–187; die Rivalität zwischen Pasteur und Koch in Perrot/Schwartz: Robert Koch, S. 69–177; K. Codell Carter, *The Koch-Pasteur dispute on establishing the cause of Anthrax*, in: *Bulletin of the History of Medicine* 62 (1988), S. 42–57.

zum Professor für Hygiene an der Friedrich-Wilhelms-Universität ernannt worden war, blieb ihm neben Lehre und der Organisation bakteriologischer Kurse nur wenig Zeit für Forschung. Christoph Gradmann wies nach, dass Koch in der zweiten Hälfte der 1880er-Jahre die Wirkung chemischer Substanzen auf den Tuberkulose-Erreger nach dem Prinzip der »inneren Desinfektion« testete, wie dies bereits für Emil Behring beschrieben wurde. Erst ab Februar 1890 intensivierte Koch seine Forschungsarbeiten und im August kündigte er auf dem 10. Internationalen Medizinischen Kongress in Berlin ein Heilmittel gegen Tuberkulose an. Bei dem als Tuberkulin bekannt gewordenen Mittel handelte es sich um einen in Glycerin gelösten Extrakt aus Tuberkulosebakterienkulturen, wie Koch erst auf Drängen des Preußischen Kultusministeriums bekannt gab und nachdem klinische Versuche mit dem Mittel ungünstig verlaufen waren. Der Forscher hatte die Wirkung des Mittels, dessen genaue chemische Zusammensetzung ihm nicht bekannt war, als Heilung für die Versuchstiere interpretiert, allerdings konnten nur wenige Wissenschaftler diese Wirkung im Tierversuch reproduzieren. Zahlreiche klinische Versuche ließen eher das Gegenteil vermuten: das Mittel beschleunigte sogar den Verlauf der Tuberkulose.⁶⁴ Nach Nebenwirkungen und Todesfällen, die man mit der Verabreichung des Tuberkulins in Verbindung brachte, wurde öffentlich kritisiert, dass Koch das Mittel im Vorfeld der Ankündigung nicht hinreichend im Tierversuch getestet, klinisch geprüft und Informationen über dessen Zusammensetzung zurückgehalten habe.

Über den so genannten Tuberkulin-Skandal, dessen Auswirkung und die Motivation Kochs wurde viel publiziert. Für die Geschichte der Immunologie in Deutschland ist die (Fehl-)Entwicklung des Tuberkulins aus drei Gründen bedeutsam: Erstens hatte Koch dahingehend Erfolg, dass der preußische Staat ein außeruniversitäres Forschungsinstitut ähnlich dem Institut Pasteur schuf, das ursprünglich dazu gedacht war, das Tuberkulin zu verbessern bzw. ein Heilmittel gegen Tuberkulose zu entwickeln. Das Königlich Preußische Institut für Infektionskrankheiten (PII), nach dem Tod des Gründungsdirektors um den Namenszusatz Robert Koch ergänzt, hatte allerdings bereits seit der Eröffnung einen Aufgabenkreis, der das gesamte Gebiet der Bakteriologie und Epidemiologie umfasste. Zweitens verweist die Verwendung von extrahierten Tuberkulose-Kulturen als Grundlage für das Tuberkulin darauf, dass Koch die Methode Pasteurs, Bakterienkulturen zu modifizieren und als Grundlage für Heilmittel zu verwenden, adaptierte und akzeptierte. *Biologicals* galten nun auch in Deutschland als ernstzunehmende Option und Grundlage für Arzneimittel. In diesem Umfeld sind Behrings Versuche zur Serumtherapie einzuordnen. Ende der 1890er-Jahre wurde, in Anlehnung an das Institut Pasteur,

64 Ausführlich Gradmann, Krankheit im Labor, S. 134–144.



Neubau des Königlich Preußischen Instituts für Infektionskrankheiten in Berlin, ca. 1901, heute Robert-Koch-Institut

eine Abteilung zur Herstellung und Erforschung des Tollwut-Impfstoffes eingerichtet.⁶⁵ Drittens führte der Tuberkulin-Skandal dazu, dass man aufgrund der kritischen Öffentlichkeit bei der Entwicklung späterer Therapeutika größte Vorsicht walten ließ. Mit der Entwicklung des Diphtherie-Heilserums wurden zugleich alle notwendigen Schritte der modernen Arzneimittelentwicklung vorweg genommen bzw. als obligatorisch festgeschrieben: die Abfolge von *in vitro* Versuchen, im Anschluss daran ausgedehnte Tierversuche zur toxikologischen, dosologischen und therapeutischen Prüfung, darauf folgend die klinisch-therapeutische Prüfung und die öffentliche Diskussion der Ergebnisse sowie die staatliche Regulation der Produktion, Distribution (über Apotheken) und Abgabe des Arzneimittels.

Von der passiven Immunisierung zur Serumtherapie

Während man Ende 1890 mit der klinischen Prüfung des Tuberkulins begann, setzte Behring seine Arbeiten zur Immunisierung von Meerschweinchen gegen Diphtherie im Labor fort. In den folgenden Monaten arbeitete Behring zusammen mit Erich Wernicke (1859–1928, Abb. S. 29), einem ebenfalls an das Hygiene-Institut abkommandierten Militärarzt, an der Verbesserung der Methode zur Immunisierung von Labortieren. Die

⁶⁵ S. hierzu Georg Gaffky: Das Königliche Institut für Infektionskrankheiten in Berlin, in: Medizinische Anstalten auf dem Gebiete der Volksgesundheitspflege in Preußen, hg. vom Preußischen Minister der Geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten, Jena 1907, S. 23–66, hier S. 29.

Aufklärung der Struktur und Konstitution der Antitoxine bzw. der Immunität verleihen den Körper erklärte er für nachrangig.⁶⁶

Nachdem Labortiere sicher immunisiert und ihr Serum zur passiven Immunisierung für andere Tiere verwendet werden konnte, galt es in einem weiteren Schritt, die Qualität und Quantität des Serums zu verbessern, um dessen mögliche therapeutische Anwendung auch für den Menschen ins Auge zu fassen.⁶⁷ Die Infektion von zwei Schafen mit Diphtherie-Bakterienkulturen hatte noch im Dezember 1890 gezeigt, dass diese für Diphtherie anfällig waren und an den typischen Krankheitssymptomen starben. Im Sommer 1891 übertrugen Behring und Wernicke die Ergebnisse auf größere Tiere. Schafe wurden mit durch Jodtrichlorid oder Hitze abgeschwächten Bakterienkulturen oder direkt mit Diphtheriegift immunisiert, wobei die Bakterienkulturen bei der mehrfach wiederholten Behandlung immer weniger abgeschwächt bzw. die Giftdosen erhöht wurden. In regelmäßigen Abständen entnahm man den Schafen Serum, um dessen Potenz und Wirkungsgrad an Meerschweinchen zu messen, die mit unterschiedlich wirksamen Bakterienkulturen geimpft wurden. Im Februar 1892 fassten Behring und Wernicke die Ergebnisse ihrer gemeinsamen Arbeit in einer ausführlichen Publikation zusammen: Neben den einzelnen Versuchsergebnissen und technischen Informationen über die Konservierung des Serums durch 0,5 prozentige Carbolsäure hoben sie die Vergleichbarkeit der Giftigkeit der Bakterienkulturen bzw. des Giftes hervor, um den Wirkungsgrad eines Serums bemessen zu können. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Verwendung von abgeschwächten Diphtherie-Bakterienkulturen dem Diphtheriegift vorgezogen, da die Versuchsergebnisse sich zahlenmäßig durch Verdünnung oder Abschwächung mit chemischen Substanzen besser berechnen ließen. In den Folgemonaten versuchten Behring und Wernicke, den Wirkungswert des Serums durch die Injektion von Bakterienkulturen mit einer zunehmenden Giftdosis zu steigern.⁶⁸ Anfang 1892 wurden erste orientierende Versuche an diphtheriekranken Kindern an der Chirurgischen Universitätsklinik und der Charité durchgeführt. Zwar zeigten die Versuche keine eindeutigen Heil-Resultate, jedoch konnte die Unschädlichkeit des Serums festgestellt werden.⁶⁹ Trotz ausgedehnter Tierversuche und finanzieller Unterstützung durch die Farbwerke Meister Lucius & Brü-

66 Vgl. Throm, Diphtherieserum, S. 40.

67 Vgl. Emil Behring: Ueber Desinfection am lebenden Organismus, in: DMW 17 (1891), S. 1393–1397.

68 Vgl. Emil Behring/Erich Wernicke: Ueber Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie, in: ZHI 12 (1892), S. 10–44; Erika Schulte: Der Anteil Erich Wernickes an der Entwicklung des Diphtherieantitoxins. Eine medizinhistorische Untersuchung zur Entwicklung der Serumtherapie am Beispiel des Diphtherieantitoxins unter Berücksichtigung der Bioergographie des Geheimen Medizinalrates Professor Dr. Erich Wernicke, Diss. med. Freie Universität Berlin 2000, S. 50–75.

69 S. Throm, Diphtherieserum, S. 50f.; sowie die Diskussion zwischen Emil Behring und Ernst von Bergmann (1836–1907) in der DMW 20 (1894), Heft 50, S. 943 und Heft 51, S. 964; Emil Behring/Oscar Boer/

ning in Hoechst (FWH) gelang es Behring auch im Verlauf des Jahres 1892 nicht, Serum in so hochwertiger Qualität herzustellen, dass sich damit auch Menschen heilen ließen.⁷⁰

In seinem pragmatischen Vorgehen, wie Carola Throm die Arbeitsweise von Behring charakterisiert,⁷¹ glich er Pasteur und Koch. Das Experiment und die dabei erzielten Ergebnisse waren für Pasteur und Koch der allein gültige Maßstab. Christoph Gradmann hebt hervor, dass Kochs wissenschaftliche Arbeit und experimentelle Praxis durch ihre Theorieabstinenz gekennzeichnet sei.⁷² Doch erwies sich die Fokussierung auf experimentelle Praxis und eine vernachlässigte theoretische Auseinandersetzung über die Struktur und Wirkungsweise der immunitätsverleihenden und heilenden Körper des Blutes als problematisch, da Behring die immunologischen Prozesse zwar beobachten, aber nicht erklären und geplant beeinflussen konnte.

Während Emil Behring im Juli 1891 an das von Koch dirigierte PII wechselte, blieb Wernicke am Institut für Hygiene der Berliner Universität, das jetzt von dem Hygieniker Max Rubner (1854–1932) geleitet wurde. Im Herbst 1892 endete die Zusammenarbeit von Behring und Wernicke. Am PII machte Behring die Bekanntschaft von Paul Ehrlich (1854–1915), mit dem er ab 1893 zusammenarbeiten und der die Serumtherapie entscheidend voranbringen sollte. Ehrlich war Koch seit vielen Jahren bekannt, 1882 hatte er eine verbesserte und einfachere Methode zur Färbung des Tuberkulose-Erregers vorgeschlagen. Seit seiner Dissertation hatte Ehrlich zur Histologie und Färbung von Gewebe, zur Farbenchemie gearbeitet und über die Affinität bestimmter Farbstoffe zu verschiedener Gewebestrukturen und Zellarten geforscht. Überdies arbeitete Ehrlich zur Morphologie und Pathologie des Blutes und der Blutkörperchen. Anfang der 1890er-Jahre galt er als herausragender Experte auf diesem Gebiet. Bis 1888 war Ehrlich knapp zehn Jahre als Stationsarzt an der Inneren Klinik der Charité tätig gewesen. Nach einer Tuberkulose-Erkrankung und einer längeren Erholungsreise nach Ägypten arbeitete er 1889/90 in seinem Privatlabor, bevor er sich an der klinischen Erprobung des Tuberkulins beteiligte. Die unterschiedlichen Strömungen von Ehrlichs Forschung wurden Ende der 1880er bzw. Anfang der 1890er-Jahre auf dem Gebiet der Immunologie vereinigt.⁷³

Aufgrund seiner histologischen und färbetechnischen Arbeiten war Ehrlich zu dem Schluss gekommen, dass vitale Prozesse auf chemischen Reaktionen basieren müssten,

Hermann Kossel: Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum, in: DMW 19 (1893), S. 389–392.

70 Vgl. Behring/Wernicke: Immunisierung und Heilung; Throm, Diphtherieserum, S. 41–51; Schulte, Anteil.

71 Vgl. Throm, Diphtherieserum, S. 40.

72 Vgl. Gradmann, Krankheit im Labor, S. 10.

73 Zu Ehrlich s. Ernst Bäumlner: Paul Ehrlich. Forscher für das Leben, Frankfurt a. Main 1979; sowie Axel C. Hüntelmann: Paul Ehrlich. Leben, Forschung, Ökonomien, Netzwerk, Göttingen 2011.