

**Aus der
Abteilung für Systembiochemie
des Institutes für Physiologische Chemie
der Ruhr- Universität Bochum
ehemaliger Leiter: em. Univ.- Prof. Dr. A. W. Holldorf**

**Emil Abderhalden (1877 - 1950): Die Abwehrfermente.
Ein langer Irrweg oder wissenschaftlicher Betrug?**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum**

**vorgelegt von
M i r T a h e r F a t t a h i
aus Teheran/ Iran**

2 0 0 5

Dekan: Prof. Dr. med. Gert Muhr
Referent: em. Univ.- Prof. Dr. August W. Holldorf
Koreferent: Priv. Doz. Dr. Stefan Schulz

Tag der Mündlichen Prüfung: 25. April 2006

Meinen Eltern für ihre Liebe und Großzügigkeit

„Alles Wissen und alle Vermehrung unseres Wissens endet nicht mit einem
Schlusspunkt, sondern mit Fragezeichen.

Ein Plus an Wissen bedeutet ein Plus an Fragestellungen,
und jede von ihnen wird immer wieder von neuen Fragestellungen abgelöst. “

- Hermann Hesse -

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung - Problemstellung	7
1.1	Die biologisch-medizinische Grundlagenforschung an der Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert	7
1.2	Ein kurzer Lebenslauf von Emil Abderhalden	10
1.3	Der Weg zur Abderhaldenschen Reaktion	12
2	Proteinchemie und Enzymologie um 1910	13
2.1	Aminosäuren als Proteinbausteine	13
2.2	Proteine und Proteide	14
2.3	Molekulargewichte - physikalische Eigenschaften	14
2.4	Der Stand der Enzymologie um 1910	14
2.4.1	Erste Enzyme	15
2.4.2	Eigenschaften von Enzymen	15
2.4.3	Aktivitätsbestimmungen	16
3	Methoden	
	Abwehrfermente und die Abderhaldensche Reaktion	16
3.1	„Das auslösende Agens“	17
3.2	Die Abwehrfermente (16, 20, 23)	19
3.3	Die Substrate der Abwehrfermente	20
3.4	Bestimmungsmethoden für die A.R und die Produkte der Reaktion	20
3.4.1	Die „optische Methode“	20
3.4.2	Anwendungen der Ninhydrin- Reaktion	21
3.4.3	Andere Bestimmungsmethoden	22
4	Ergebnisse	
	Praktische Anwendungen der A.R	23
4.1	Diagnostik der Schwangerschaft mittels der A.R	23
4.2	Anwendungen der A.R in der Tumordiagnostik	24
4.3	Die A.R bei der Diagnostik von Infektionskrankheiten	24
4.4	Die A.R bei Störungen von Hormonorganen	25

4.5	Die A.R bei Untersuchungen zu Vererbung und Rasse	25
4.6	Der Nachweis von Strahlenwirkungen mittels der A.R	26
4.7	Anwendungen der A.R in Neurologie und Psychiatrie	26
5	Diskussion: Zur Bewertung der A.R	27
6	Die Publikationen von Emil Abderhalden	29
6.1	Originalarbeiten und Diskussionsbeiträge	31
6.1.1	Chemie und Physiologie des Blutes	31
6.1.2	Chemie und Physiologie der Ernährung	31
6.1.3	Biochemie von Aminosäuren, Peptiden und Proteinen	32
6.1.4	Arbeiten zur A.R	32
6.1.5	Arbeiten auf verschiedenen Gebieten der Biochemie	32
6.1.6	Arbeiten zu sozialen Problemen	32
6.2	Bücher	33
6.2.1	Lehrbücher	33
6.2.2	Monographien	33
6.3	Herausgabe von Handbüchern	33
6.4	Herausgabe von Zeitschriften	34
6.5	Verschiedene Publikationen	34
7	Abderhalden als Hochschullehrer	35
8	Abderhalden als Präsident der Leopoldina	35
9	Das soziale Wirken Emil Abderhaldens	35
10	Ausblick	37
11	Zusammenfassung	41
12	Literaturverzeichnis	43
13	Danksagung	56
14	Lebenslauf	57

Hinweise zu Autorennamen und zum Schriftenverzeichnis

1. In der vorliegenden Arbeit werden viele Autoren genannt, denen heute vor allem aus wissenschaftshistorischer Sicht eine Bedeutung zukommt. Bei diesen Autoren werden im Text hinter dem Namen (in Klammern) Geburts- und Sterbejahr angegeben.

2. Das Schriftenverzeichnis von Emil Abderhalden nennt 165 Arbeiten zum Thema "Abderhaldensche Reaktion". Dabei kommt es nicht selten zu Überlappungen und Wiederholungen. Es wurden deshalb, wenn es der Sachverhalt zulässt, mehrfach Übersichtsarbeiten zitiert.

Abkürzung: A.R = Abderhaldensche Reaktion

1. Einleitung - Problemstellung

Der schweizer Physiologe und physiologische Chemiker Emil Abderhalden (1877 – 1950) hat den größten Teil seines wissenschaftlichen Lebens – von 1902 bis 1945 – in Deutschland verbracht. Dabei war er über lange Zeit eine der einflussreichsten Persönlichkeiten im wissenschaftlichen Leben Deutschlands. Dies betrifft sowohl seine Tätigkeiten als Wissenschaftler, Universitätslehrer und Wissenschaftsorganisator als auch sein Wirken als Sozialpolitiker und Publizist. Als Forscher war er auf vielen Gebieten der physiologischen Chemie (=Biochemie) tätig. Eines der Hauptarbeitsgebiete waren dabei die „Antifermente“ und die damit verknüpfte „Abderhalden – Reaktion“ (= A.R). Mit diesem Problemkreis hat Abderhalden sich über nahezu 40 Jahre beschäftigt. Dabei entstammen der Feder Abderhaldens und seiner Schüler nahezu 200 Publikationen. Eine weitaus größere Zahl von Arbeiten aus dem gleichen Zeitraum stammt von anderen Autoren, die sich auf zahlreichen Gebieten der Medizin mit der Anwendung A.R als diagnostisches Verfahren betätigt haben. Letztendlich hat sich die A.R jedoch als Irrweg erwiesen. Es ist bisher offen, wie es zu diesem Irrweg kommen konnte. Auf der einen Seite steht die Annahme, dass Abderhalden das Interesse an diesem Gebiet verloren hatte und nicht einzugestehen vermochte, dass er lange Zeit mit einem System gearbeitet hatte, das sehr große methodische Schwächen und keine solide Basis hatte, während von anderer Seite behauptet wird, Abderhalden habe einfach wissenschaftlichen Betrug begangen. In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, sich der Klärung dieser Fragen zu nähern.

1.1 Die biologisch-medizinische Grundlagenforschung an der Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert

Die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert wird häufig als eine goldene Zeit der Wissenschaft angesehen. Dabei fällt die Aufmerksamkeit zunächst meist auf die Physik mit dem Übergang von der klassischen Physik zur modernen Physik (125, 152, 154). Es darf aber nicht übersehen werden, dass die biologischen Wissenschaften und die medizinische Grundlagenforschung zu dieser Zeit eine ganz besonders fruchtbare Entwicklung durchmachten. Einen Überblick über wichtige Entdeckungen und neue Entwicklungen auf diesen Gebieten zwischen 1890 und 1910 gibt Tab. 1. Die Tabelle listet vor allem Entdeckungen und

Entwicklungen auf, die den Stand der Wissenschaft zur Jahrhundertwende besonders charakterisieren. Dabei kann und soll eine Vollständigkeit nicht erreicht werden.

Tabelle 1
Wichtige Entwicklungen in der biologisch-medizinischen
Grundlagenforschung zwischen 1889 und 1910

- 1889 Emil Adolph von Behring (1854 – 1917) entdeckt die Antitoxine und formuliert den Begriff des Antikörpers (55)
Joseph von Mering (1849 – 1908) und Oskar Minkowski (1858 – 1931) weisen im Tierexperiment die Entstehung des Diabetes mellitus nach (128)
Robert Koch (1843 – 1910) entwickelt das Tuberkulin (104)
- 1890 Emil Hermann Fischer (1852 – 1919) synthetisiert erste Zucker (78)
Franz Hofmeister (1850 – 1922) kristallisiert das Ovalbumin als erstes Protein (96)
- 1893 Emil Adolph von Behring (1854 – 1917) entwickelt Heilseren gegen Diphtherie und gegen Tetanus (56)
Carl Joseph Titus Rechinger (1867 – 1952) erarbeitet die Grundlagen für die Zell- und Gewebekultur (144)
- 1894 Max Rubner (1854 – 1932) beweist die Gültigkeit des Gesetzes von der Erhaltung der Energie für die belebte Natur (146)
Emil Hermann Fischer (1852 – 1919) formuliert das „Schlüssel - und Schloss-Modell“ für die Enzymwirkung (77)
- 1895 Christiaan Eijkman (1858 – 1930) entdeckt im Reis den Beri-Beri-Schutzstoff (Vitamin B1) (71)
- 1896 Richard Hertwig (1850 – 1937) gelingt die erste künstliche Befruchtung bei Seeigel-Eiern (92)

- 1897 Eduard Buchner (1860 – 1917) weist die zellfreie alkoholische Gärung durch Hefeextrakte (Zymase) nach (60,61)
- 1898 Paul Ehrlich (1854 – 1915) standardisiert das Diphtherie-Heilserum und formuliert die theoretischen Grundlagen der Serum- Therapie (68)
- 1900 Wiederentdeckung der Mendel'schen Gesetze durch Carl Erich Franz Josef Correns (1864 – 1933), Erich von Tschermak- Seysenegg (1871 – 1962) und Hugo de Vries (1848 – 1935) (64,162,164)
Ilya Ilic Metschnikoff (1845 – 1916) gibt eine generelle Deutung der Immunität bei Infektionskrankheiten (124)
- 1901 Hans Spemann (1869 – 1941) begründet mit Teilungs- und Transplantationsexperimenten die experimentelle Zoologie (158)
- 1902 Jokichi Takamine (1855 – 1922) isoliert das Adrenalin (160)
Karl Landsteiner (1868 – 1943) entdeckt die Blutgruppen (110)
- 1903 Emil Hermann Fischer (1852 – 1919) erklärt den Aufbau der Proteine aus Aminosäuren (77)
Oskar Georg Vogt (1870 – 1959) und Korbinian Brodmann (1868 – 1918) entwickeln Karten über die Lokalisation von Funktionen im Gehirn (59, 163)
- 1904 Theodor Boveri (1862 – 1915) erkennt die Chromosomen als stoffliche Träger der Erbeigenschaften (58)
- 1905 Jean Perrin (1870 – 1942) beschreibt den Aufbau von Enzymen aus Co- und Apoenzym (138)
William Maddock Bayliss (1860 – 1924) und Ernest Henry Starling (1866 – 1927) definieren endokrine Wirkstoffe als Hormone (159)

- 1906 Arthur Harden (1865 – 1940) und William John Young (1878 – 1942) charakterisieren Enzyme des Kohlenhydrat-Abbaus und identifizieren Phosphorsäure-Ester als Zwischenprodukte (88)
August Paul von Wassermann (1866 – 1925) entwickelt die „Wassermann -Reaktion“ zum Nachweis der Lues-Infektion (166)
- 1909 Paul Ehrlich (1854 – 1915) und Sahatschiro Hata (1873 – 1938) führen das Salvarsan zur Behandlung der Lues ein (70)
- 1910 Søren Peter Laurits Sørensen (1868 - 1939) führt den pH- Begriff ein und entwickelt Methoden zur pH- Messung (156)
Thomas Hunt Morgan (1866 – 1945) führt erste genetische Experimente an *Drosophila melanogaster* durch (131)

Zu beachten ist, dass eine große Zahl der neuen Entwicklungen in Deutschland und dabei besonders in Berlin erfolgte. In diesem Berlin begann Emil Abderhalden 1902 seine wissenschaftliche Laufbahn.

1.2 Ein kurzer Lebenslauf von Emil Abderhalden

In diesem Abschnitt werden kurz die wichtigsten Daten aus dem Leben von Emil Abderhalden zusammengestellt, soweit dies für das Verständnis des folgenden Textes erforderlich ist. Es liegen eine Reihe ausführlicher Darstellungen seines Lebensweges und seiner wissenschaftlichen Tätigkeit vor, auf die hier verwiesen werden kann (48,87, 150, 155, 167). Ferner gibt es eine umfangreiche Biographie, die allerdings einen deutlich hagiographischen Charakter hat (82). Eine Darstellung der letzten Lebensjahre Abderhaldens gibt Sackmann (148).

09.03. 1877 Emil Abderhalden wird in Oberuzwil im Kanton St. Gallen als Sohn des Lehrers Nikolaus Abderhalden und seiner Ehefrau Barbara, geb. Stamm geboren.

1887 – 1895 humanistisches Gymnasium in Basel; 1895 Matura.

1895 – 1902 Studium der Medizin an der Universität Basel.

1893 – 1902 Staatsexamen und Promotion zum Dr. med. in Basel.

- seit 1897 Wissenschaftliche Arbeiten im Laboratorium des bedeutenden Physiologen Gustav von Bunge, der auch die Dissertation von Abderhalden betreute. Thema der Dissertation: „Über den Einfluss des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes“.
- 1902 Übersiedlung nach Berlin. Privatassistent bei Emil Fischer.
- 1904 Habilitation für das Fach Physiologie an der medizinischen Fakultät der Universität Berlin. Titel der Habilitationsschrift : "Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus". Ordentlicher Professor für Physiologie an der tierärztlichen Hochschule Berlin.
- 1911 Ordentlicher Professor für Physiologie (und physiologische Chemie) an der Universität Halle.
- 1917 Dr. phil. h.c. der Universität Halle.
- 1919 Abgeordneter in der verfassungsgebenden preußischen Landesversammlung.
- 1923 Mitglied des Reichsgesundheitsrates.
- 1931 – 1946 Präsident der Kaiserlich-Leopoldinisch-Carolinischen Akademie der Wissenschaften in Halle (Leopoldina).
- 1937 Dr. med. vet. h.c. der Universität Zürich.
- 1945 Deportation durch die Amerikaner in den Raum Darmstadt und anschließend Übersiedlung in die Schweiz.
- 1946 Übernahme des Lehrstuhls für Physiologische Chemie an der Universität Zürich, vorübergehend auch Wahrnehmung von Lehraufgaben an der Universität Basel.
- 1947 Emeritierung und Ernennung zum Honorarprofessor an der Universität Zürich.
- 1948 Dr. med. h.c. der Universität Frankfurt.
- 05.08.1950 Abderhalden stirbt in Zürich.

Abderhalden erhielt im Laufe seines Lebens Rufe an zahlreiche andere Universitäten, die er alle ablehnte, so 1913 nach Wien, 1921 nach Basel und 1935 nach Bern. Die 1914 vorgesehene Gründung eines Kaiser-Wilhelm-Institutes für Physiologie mit dem Schwerpunkt Ernährungsforschung in Köln, für das Abderhalden als Direktor vorgesehen war, kam infolge des ersten Weltkrieges nicht zustande. Nach 1946/47 wurde er erneut zur Übernahme

seines alten Lehrstuhls in Halle und der Präsidentschaft der Leopoldina sowie des Lehrstuhl für Physiologie an der Universität Leipzig aufgefordert. Gleichfalls war er trotz seines fortgeschrittenen Alters Kandidat für die Besetzung von Lehrstühlen in Tübingen und Mainz. Auch diese Rufe lehnte er ab. Es sei schließlich noch darauf hingewiesen, dass Abderhalden Mitglied, korrespondierendes Mitglied oder Ehrenmitglied von mehr als 60 wissenschaftlichen Gesellschaften oder Vereinigungen und Träger zahlreicher Medaillen war. Einzelheiten finden sich bei Gabathuler (82) und Sackmann (148)

1.3 Der Weg zur Abderhaldenschen Reaktion

Kurz nach 1900 wurde in Fütterungsexperimenten gezeigt, dass im tierischen Organismus der Aufbau von Proteinen aus freien Aminosäuren möglich ist. Dabei wird meist der spätere Nobelpreisträger Otto Loewi (1871 – 1963) als Entdecker dieses wichtigen Vorgangs angesehen (117). Von Abderhalden wurde ebenfalls Anspruch auf die Priorität der Entdeckung erhoben (1, 6, 8), wobei er recht forsche Angriffe gegen Loewi erhob und vor allem auf methodische Mängel hinwies, die allerdings nicht sehr eingehend begründet wurden (23). Loewi (112) hat seine Ergebnisse rein zeitlich vor Abderhalden publiziert. Die Angriffe von Abderhalden hat er nie erwidert. Dies mag am Wechsel der Forschungsschwerpunkte liegen, die zunächst bei der Insulinwirkung und später bei der Neurotransmission lagen. Bei den Fütterungsexperimenten wurden Eiweiß, Eiweißbruchstücke oder freie Aminosäuren zugeführt. In Fortführung früherer Arbeiten zur enteralen Verdauung von Proteinen (35, 90) und seinen Fütterungsexperimenten (1) stellte Abderhalden die Frage nach dem Abbau von parenteral zugeführten Proteinen (3, 37). Dabei lassen seine Überlegungen einen deutlichen Einfluss durch die sich rasch entwickelnde Immunologie (56, 69, 124) erkennen. Die Versuchsdurchführung war dabei zunächst recht einfach (Abb.1). Im Kontrollversuch wurde Versuchstieren (Hunde, Kaninchen) Blut entnommen. Aus diesem wurde Serum gewonnen und dieses im Polarisationsrohr bei 37° C mit Pepton inkubiert. Die Anfangsdrehung blieb konstant. Im Hauptversuch wurde den Tieren zunächst durch subkutane oder intravenöse Injektion fremdes Protein verabfolgt. Nach einer definierten Zeit wurde gleichfalls Blut entnommen, Serum gewonnen und dieses wie im Kontrollversuch weiter behandelt. Im Polarimeter zeigte sich eine

Änderung der Anfangsdrehung. Die Änderung der Anfangsdrehung wurde als Maß für eine ablaufende Proteolyse gewertet. Dieses System hatte sich bei der Messung der Hydrolyse von definierten kleinen Peptiden als zuverlässige, wenn auch nicht sehr empfindliche Methode vielfach bewährt (77). Die A.R ist im Laufe von vier Jahrzehnten wiederholt modifiziert worden (23). Diese vorwiegend methodischen Modifikationen werden später eingehend diskutiert. Die Reaktion gehört in das Gebiet der Proteinchemie und hier besonders der Enzymologie. Der Stand dieser beiden Gebiete bei Einführung der Reaktion (1907 bis 1909) wird im folgenden kurz skizziert. Dabei bilden die Lehrbücher der Biochemie (2, 86, 145) aus der Zeit die Grundlage. Abderhalden verweist in diesem Zusammenhang (5, 11) wiederholt selbst auf sein Lehrbuch (2). Einen systematischen Überblick über die Proteinchemie um 1910 gibt Cohnheim (62). Dieser betont, dass vor der Jahrhundertwende vor allem physiologische Studien im Vordergrund standen, die vor allem unter dem Einfluss von Emil Fischer (77) nun durch analytisch- und präparativ chemische Arbeiten abgelöst werden.

2 Proteinchemie und Enzymologie um 1910

2.1 Aminosäuren als Proteinbausteine

Folgende Aspekte der Proteinchemie sind um 1910 in den Grundzügen geklärt: Der Aufbau der Proteine aus Aminosäuren als monomere Bausteine. Von den 20 heute als proteinogen bezeichneten Aminosäuren sind 18 in ihrer Struktur bekannt. Ebenso wird die noch heute übliche Einteilung bereits benutzt. Methionin (52) und Threonin (121) werden erst später entdeckt. Daneben sind zahlreiche nichtproteine Aminosäuren (122) bekannt. Die Isolierung, Charakterisierung und quantitative Bestimmung erfolgt meist mit den klassischen Methoden der organischen Chemie. Neu entwickelt wird von Abderhalden und Schmidt (44, 45) die Ninhydrin- Reaktion, deren Bedeutung für die qualitative Analytik der Aminosäuren erst sehr viel später erkannt wird (153). Die quantitative Bestimmung von Proteinen erfolgt meist über die Bestimmung des Stickstoffgehaltes mittels der recht aufwendigen aber auch empfindlichen Kjeldahl- Technik (103). Versuche, über Farbreaktionen einzelner Aminosäuren in Proteinen Bestimmungsverfahren (Millons- Reaktion, Xanthoprotein- Reaktion und Glyoxylat- Reaktion) zu entwickeln, haben mit Ausnahme

der Biuret- Reaktion (siehe unten!) keine großen Erfolge (62, 79). Die Peptidbindung ist in den Grundzügen bereits gut untersucht und weist auf eine lineare Grundstruktur der Proteine hin. Zunächst angenommene zyklische Strukturen (Diketopiperazine) werden bald als Artefakte erkannt, die vor allem bei der sauren Hydrolyse und der Isolierung der Aminosäuren auftreten (79).

2.2 Proteine und Proteide

Neben den nur aus Aminosäuren bestehenden Proteinen werden zahlreiche Moleküle gefunden, die eine Nichtprotein- Komponente (z.B. Zucker, Phosphat, Metalle oder Farbstoffe) enthalten. Diese „zusammengesetzten“ Proteine werden als Proteide bezeichnet. Auf dieser Basis werden Einteilungssysteme für Proteine entworfen.

2.3 Molekulargewichte - physikalische Eigenschaften

Molekulargewichte von Peptiden und Proteinen können über den Gehalt an SH-Gruppen abgeschätzt werden. Ebenso sind Bestimmungen über den Gehalt an Nichtprotein-Komponenten (z.B. Farbstoffe, Metalle oder Jod) möglich. Generell anwendbare Bestimmungsmethoden fehlen aber noch weitgehend. Über das Löslichkeitsverhalten insbesondere in Abhängigkeit von Salzen („Ein- bzw. Aussalzen“ und Hoffmeistersche Ionenreihen) (94) liegen umfangreiche Beobachtungen, aber noch kein geschlossenes Konzept vor. Ähnliches gilt für die Vorgänge von De- und Renaturierung.

2.4 Der Stand der Enzymologie um 1910

Definitionen: Als **Enzyme** werden heute allgemein biologische Katalysatoren bezeichnet. Daneben war früher (etwa bis 1959) der Begriff **Fermente** gebräuchlich. Dabei wurden meist sezernierte (extrazellulär) vorkommende Wirkstoffe als Enzyme, intrazelluläre Wirkstoffe als Fermente bezeichnet. Diese unterschiedlichen Begriffe werden heute nicht mehr benutzt. Für alle Biokatalysatoren gilt die Bezeichnung **Enzym**.

2.4.1 Erste Enzyme

Die erste Beschreibung der katalytischen Wirksamkeit biologischer Substanzen erfolgte bereits 1785 durch den italienischen Priester und Biologen Lazzaro Spallanzani (1729 – 1799) bei Studien über die tierische Verdauung (157). Im folgenden Jahrhundert wurden zahlreiche weitere Enzyme beschrieben und teilweise charakterisiert, wobei Wirkstoffe aus den tierischen Verdauungstrakten und Pflanzen im Vordergrund standen. Einen Überblick über diese Studien geben die Sammelwerke von Green (85) und Oppenheimer (135). Systematische Untersuchungen über die chemische Natur und über die Eigenschaften der Enzyme beginnen erst um die Jahrhundertwende, wobei die Studien von Emil Fischer (78) über Peptidasen und Proteasen von besonderer Bedeutung waren. Einen Überblick über den Wissensstand geben die Standardlehrbücher der Zeit von Abderhalden (2) und Hammarsten (86). Bei Röhmann (145) finden sich dagegen nur dürftige Angaben. Noch nicht völlig geklärt ist die stoffliche Natur der Enzyme. Abderhalden weist darauf hin, dass der Proteincharakter noch keineswegs gesichert ist, während Hammarsten diese Frage ganz offen lässt. Dagegen wird die kolloidale Natur der Enzyme allgemein akzeptiert. Noch keinen Eingang hat die 1905 von Perrin (138) beschriebene Trennung von Apo- und Coenzym in die Lehrbücher gefunden.

2.4.2 Eigenschaften von Enzymen

Eine Reihe von Eigenschaften der Enzyme ist bereits bekannt und untersucht. Dies gilt für zahlreiche Fragen der Spezifität (Struktur, Bindungsart und Stereospezifität) der Wirkungsabgängigkeit von Temperatur und dem Reaktionsmilieu (sauer– neutral– basisch), nicht aber vom pH–Wert, der erst 1910 von Sørensen (156) eingeführt wurde. Noch weitgehend ungeklärt sind Fragen nach dem Wirkungsmechanismus. Erst nach den grundlegenden Untersuchungen Wilhelm Ostwalds (1853 – 1932) über anorganische Katalysatoren (137) werden Überlegungen über gleiche oder ähnliche Wirkungen der Enzyme möglich. Dabei wird rasch die hohe Wirksamkeit der Enzyme beobachtet und diese durch den Begriff der Wechselzahl beschrieben. Es liegen noch keine Enzyme in gereinigter Form vor.

2.4.3 Aktivitätsbestimmungen

Die Möglichkeiten der Aktivitätsbestimmungen (durch Messung der Substratabnahme oder der Zunahme des Produkts) sind noch begrenzt. Das gleiche gilt auch für die Konzentrationsabhängigkeit. Die Grundlagen der Enzymkinetik werden erst 1913 von Michaelis und Menten formuliert (127). Bekannt ist dagegen bereits, dass zahlreiche enzymatische Reaktionen reversibel sind. Ebenso wurden bereits die Wirkungen von Hemmstoffen (darunter auch die Produkthemmung) auf enzymatische Reaktionen beschrieben.

3 Methoden

Abwehrfermente und die Abderhaldensche Reaktion

In den ersten Jahren seiner Tätigkeit in Berlin arbeitete Abderhalden auf vielen Gebieten der Chemie von Aminosäuren, Peptiden, Proteinen und proteolytischen Enzymen. Hier ist der prägende Einfluss seines großen Lehrers Emil Fischer nicht zu übersehen. In den Jahren von 1902 und 1907 publizierte Abderhalden (zum Teil mit Coautoren) auf diesem Gebiet etwa 120 Arbeiten (168). Dies waren in der Überzahl Originalarbeiten, daneben einige Übersichten und kritische Anmerkungen zu Arbeiten anderer Autoren. Weitere Arbeiten waren noch der Chemie des Cholesterins und Ernährungsfragen gewidmet. Auch wenn ein Teil der Arbeiten, dem Stil der Zeit entsprechend, nur recht kurz war, muss dies als bedeutende Leistung angesehen werden. Dementsprechend konnte er sich 1904 im Alter von 27 Jahren habilitieren. Es folgte 1908 der erste Ruf auf eine ordentliche Professur für Physiologie an der Tierärztlichen Hochschule in Berlin. Dieser erfolgreiche Aufstieg mag der Anlass gewesen sein, um ein neues, eigenes Arbeitsgebiet zu etablieren. Dies wurden ab 1908 die „Abwehrfermente“ oder „Schutzfermente“ bezeichnet. Synonym mit dem Begriff „Abwehrfermente“ oder „Schutzfermente“ wurde in der Folgezeit das ganze Arbeitsgebiet auch als „Abderhaldensche Reaktion“ bezeichnet.

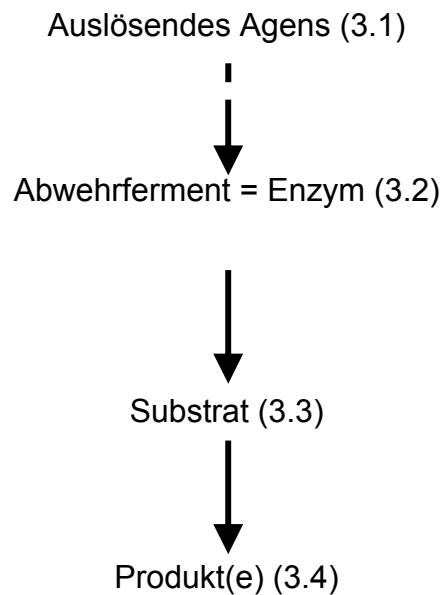


Abb. 1
Das Prinzip der Abderhaldenschen Reaktion

Im vorhergehenden Kapiteln wurden bereits das Grundexperiment Abderhaldens skizziert und die proteinchemischen und enzymologischen Grundlagen für dieses neue Gebiet aufgezeigt. Nachfolgend werden jetzt die Einzelschritte der A.R und deren Problematik diskutiert. Dabei folgt die Darstellung der Gliederung in Abb.1. Es wurde oben bereits darauf hingewiesen, dass Abderhalden zumindest beim Beginn seiner Arbeiten deutlich von der klassischen Immunologie beeinflusst wurde. Dies gilt für die Denkweise ebenso für das methodische Vorgehen. Ein Organismus reagiert auf ein als fremd erkanntes Molekül (Antigen) mit der Bildung eines spezifischen Proteins (Antikörper), mit dem er das fremde Molekül unschädlich machen will. Abderhalden selbst hat sich auch gelegentlich mit Fragen der Immunologie beschäftigt (3, 32, 36).

3.1.„Das auslösende Agens“

In den folgenden Überlegungen ist der Begriff „Auslösendes Agens“ ein Notbehelf. Dieser Begriff wird gewählt, um von vorn herein eine klare Abgrenzung gegen die erst viel später zunächst bei Prokaryonten (129, 130) und dann auch bei Eukaryonten (63) beobachtete und sehr gründlich untersuchte Induktion von Enzymen zu treffen. Als auslösendes Agens benutzte

Abderhalden in seinen ersten Experimenten Serum von Hunden oder Kaninchen (38,46). Später wurden Präparationen aus zahlreichen gesunden oder kranken Organen verschiedener Organismen eingesetzt. Dabei werden Proteine in diesen Präparationen als eigentlich wirkende Substanzen angesehen. Bei der Herstellung der Präparationen kamen sehr unterschiedliche Techniken zur Anwendung (20, 108). Die heute gängigen, schonenden Verfahren (Homogenisation, Gefriertrocknung etc.) standen noch nicht zur Verfügung. Deshalb wurden meist eine grobe mechanische Zerkleinerung sowie Kochen und Trocknen an der Luft benutzt. Aus dem getrockneten Materialen wurden dann mit isotonen Salzlösungen die vermuteten oder erwarteten Wirkstoffe gelöst und durch Filtration oder Zentrifugation von unlöslichen Rückständen getrennt. Ein Problem war auch die Standardisierung. Als solche stand nur die Proteinbestimmung über die Stickstoffbestimmung mit der Kjeldahl- Technik (103) zur Verfügung. Wegen der nicht ganz einfachen Durchführung und der geringen Eignung für größere Versuchsreihen wurde deshalb häufig auf die Proteinbestimmung verzichtet und mit willkürlichen Verdünnungen gearbeitet. In vielen Fällen war es auch nicht möglich, ein gewünschtes spezifisches Material zu gewinnen. Dies gilt z.B. für die Untersuchung von Tumorgewebe oder beim Studium von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Hier wurden Behelfslösungen gefunden: Bei Untersuchungen auf Schilddrüsentumoren (10) wurden einfach Gewebe von anderen Tumoren oder bei psychischen Erkrankungen Hirngewebe eingesetzt (30). Dabei handelte es sich meist um Sektions-, gelegentlich auch um Operationsmaterial. Auch wurde nicht immer auf die Artspezifität geachtet. Diese Beispiele verdeutlichen bereits, dass die Wahl und die Art des „auslösenden Agens“ nicht unproblematisch sind. Dieser Vorgang wird noch wichtiger unter dem Gesichtspunkt, dass aus diesen Materialien auch die Substrate für die eigentliche Reaktion gewonnen werden. In zahlreichen Fällen soll es auch zu einer endogenen Bildung des auslösenden Agens kommen. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Schwangerschaft. Bei dieser gelangt Protein von Chorionzellen in das Blut, das als auslösend für die Bildung von Antifermenten gegen Proteine der Placenta angesehen wird (47). Ähnliches wird für Tumoren (42), endokrinen Störungen (109) und Infektionskrankheiten (22) beschrieben. Günstige Ergebnisse sollen nach Gabe von 0,01 bis 0,03 mg

einer Präparation erzielt werden (40). Höhere Dosen sollen eine Abnahme der Spezifität des gebildeten Antiferments zur Folge haben. Für die Auslösung der Antifermentbildung ist ein Zeitraum von wenigen Tagen erforderlich (41).

3.2 Die Abwehrfermente (16, 20, 23)

Abderhalden hat seit dem Beginn seiner Arbeiten die Abwehrfermente als Proteasen angesehen. Er hatte von seinen früheren Arbeiten her auf diesem Gebiet umfassende Erfahrungen. Dennoch ist es ihm im Laufe von vier Jahrzehnten kaum gelungen, die „Abwehrfermente“ entsprechend eingehend zu charakterisieren, obwohl im Laufe der Jahre das methodische und theoretische Rüstzeug für diese Arbeiten entwickelt worden war. Angenommen wird, dass je nach auslösendem Agens sehr unterschiedliche Proteasen freigesetzt werden. Systematische Untersuchungen über deren wesentliche Eigenschaften fehlen weitgehend. Dies betrifft vor allem Untersuchungen über die Abhängigkeit der Aktivität von Temperatur, pH und Ionenmilieu, eventuellen Cofaktoren und der Substratkonzentration. Eine hohe Substratspezifität (17) wird zwar immer wieder behauptet, kann aber nicht eindeutig bewiesen werden. Versuche zur Reinigung der Abwehrfermente waren wenig erfolgreich (21, 26, 29) Darstellungen in kristallisierter Form erwiesen sich als Artefakte. Es waren überwiegend Kristalle von Magnesiumammoniumphosphat (57). Ein Grund für diese Schwächen war sicher das Fehlen eines sicheren und einfachen Testsystems für die Bestimmung der Aktivität (siehe unten!). Auch standen Fragen der klinisch- diagnostischen Anwendung bereits vor der Erarbeitung sicherer Grundlagen stark im Vordergrund. Bemerkenswert ist schließlich die Feststellung, dass in vielen Fällen die Antifermente mit dem Urin ausgeschieden werden (27). Hierauf wurden vor allem Bestimmungen der Abwehrfermente für die klinische Diagnostik aufgebaut. Die Ausscheidung mit dem Urin soll so ausgeprägt sein, dass als Folge der Nachweis im Serum nicht mehr gelingt. Die behauptete Ausscheidung erheblicher Mengen von Enzymen mit dem Urin stand bereits damals in deutlichen Widerspruch zu den Kenntnissen über die Nierenfunktion.

3.3 Die Substrate der Abwehrfermente

Abderhalden selbst hat betont (20, 29), dass eine erfolgreiche Durchführung der A.R. restlos von der Beschaffenheit der anzuwendenden Substrate abhängt. Soweit reine Proteine, von denen es bei der Einführung der A.R. nur wenige gab, als Substrat dienen sollen, ist dies einfach. Das Protein wird in gelöster Form (z.B. in Ringer-Lösung) eingesetzt. In den meisten anderen Fällen ist die Auswahl oder die Gewinnung des Substrates problematisch. Es wurde oben bereits erwähnt (siehe 3.1), dass das Ausgangsmaterial für das „auslösende Agens“ und für das Substrat in diesen Fällen identisch ist. Das Gleiche gilt für die ersten Schritte der weiteren Aufarbeitung. Dabei wird für die Gewinnung des „auslösenden Agens“ eine Erhaltung des nativen Zustands der Proteine angestrebt. Die Gewinnung des „auslösenden Agens“ schließt mit der Lösung des Materials in wässriger Lösung ab. Für die Substratgewinnung sind dagegen denaturierende Schritte erforderlich. Das zunächst verwendete Pepton wurde aus Rinderserum gewonnen, das nach der Präzipitation des Proteins durch dessen saure Hydrolyse gewonnen wurde. Bei den meisten später angewandten Bestimmungsmethoden stand die Ninhydrin-Reaktion im Vordergrund. Für diese waren Substrate erforderlich, die keine Aminosäuren oder kleinere Peptide enthielten. Um diese zu erreichen, wurde das Material wiederholt mit Aceton gewaschen, ausgefällt und schließlich getrocknet. Störende Aminosäuren und Peptide blieben dabei im Überstand. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist in vielen Fällen die nur mäßige Lösbarkeit der gewonnenen Proteine.

3.4 Bestimmungsmethoden für die A.R. und die Produkte der Reaktion

3.4.1 Die „optische Methode“

Bei seinen ersten Arbeiten zur A.R. benutzte Abderhalden die sog. „optische Methode“, die bereits vielfach bei der Erfassung der enzymatischen Hydrolyse von Peptiden und Proteinen angewandt worden war (34). Das Prinzip dieser Methode wurde oben bereits skizziert (siehe 1.3). Nachteile dieser Methode sind eine geringe Empfindlichkeit, der Einsatz von aufwendigen Polarimetern, in denen sich konstante Bedingungen (z.B. Temperatur) nur schwer einhalten lassen und eine mäßige Eignung für größere Reihenuntersuchungen. Die

„optische Methode“ darf nicht verwechselt werden mit dem optischen Test Otto Warburg (1883 – 1970) für die spektrophotometrische Bestimmung der Aktivität von NAD- und NADP- abhängigen Dehydrogenasen, (165) eine der wichtigsten Methoden der klassischen Enzymologie im vorigen Jahrhundert.

3.4.2 Anwendungen der Ninhydrin-Reaktion

Das Ninhydrin (Triketohydrindenhydrat) wurde 1911 von Ruhemann (1895 - 1943) synthetisiert (147) und kurz darauf von Abderhalden und Schmidt (44, 45) als Reagenz in die Analytik von stickstoffhaltigen Verbindungen eingeführt. Die Ninhydrin- Reaktion wird damit in den nächsten vier Jahrzehnten zur wichtigsten Methode zum Studium der A.R. Abderhalden hat im Laufe der Jahre zahlreiche Modifikationen dieser Technik entwickelt, von denen letztendlich keine voll befriedigend ist. Das Grundprinzip ist einfach: Aus den Substraten (siehe 3.2) werden durch die proteolytische Aktivität kleine Peptide oder Aminosäuren abgespalten, die unter bestimmten Bedingungen einen blau-violetten Farbstoff ergeben. Sofern das Substrat allein eine negative Reaktion zeigt, kann die Reaktion unmittelbar durchgeführt werden. In anderen Fällen wurde versucht, die niedermolekularen Spaltprodukte durch Dialyse vom Substrat abzutrennen und in der Dialysierflüssigkeit dann den Nachweis zu führen. Diese Technik wurde erschwert durch sehr unterschiedliche Qualitäten der derzeit zur Verfügung stehenden Dialysierschläuchen. Membranen bzw. Dialysierschläuche mit definierten Porenweiten wurden erst nach 1960 entwickelt. Die Bestimmung des bei der Reaktion entstehenden Farbstoffes erfolgt in fast allen Fällen nur semiquantativ durch Vergleich und wird mit –, (+), +, ++, +++ oder ++++ angegeben. Es ist schwer verständlich, weshalb Abderhalden nicht die damals bereits vorhandene colorimetrische und photometrische Techniken (89,116) angewandt hat. In dem von ihm herausgegebenen „Handbuch der Biologischen Arbeitsmethoden“ findet sich ebenfalls eine ausführliche Darstellung dieser Verfahren (115). Ein durchaus erfolgreicher Ansatz zur spektrophotometrischen Bestimmung der Reaktion (39) wurde zunächst nicht fortgeführt. Insgesamt ist auf der Basis der Ninhydrin-Reaktion keine zufrieden stellende und leicht handhabende Bestimmungsmethode für die Abwehrproteinasen zustande gekommen. Der Mangel an exakten Daten und Eichkurven in den zahlreichen Arbeiten bedingt schließlich,

dass Aussagen über die Genauigkeit der Messungen und statistische Auswertungen der Daten, insbesondere auch bei diagnostischen Anwendungen in der klinischen Medizin kaum möglich sind. Das Rüstzeug hierfür stand ebenfalls zur Verfügung (141,142,143), konnte jedoch aufgrund der dürftigen Datenlage nicht genutzt werden.

3.4.3 Andere Bestimmungsmethoden

Es wurden noch verschiedene andere Techniken zum Nachweis oder zur Bestimmung der A.R eingesetzt, die alle nicht zu überzeugenden Ergebnissen führten.

Die sind z.B.

- 3.4.3.1 Die Bestimmung von Aminosäuren und Peptiden mit o- Diacetylbenzol (93)
- 3.4.3.2 Ein Titrationsverfahren (120)
- 3.4.3.3 Die Interferometrie (53)
- 3.4.3.4 Refraktometrie (140)

Auch mit den Methoden ist es nicht gelungen, verlässliche Verfahren zum Nachweis oder gar zur quantitativen Bestimmung der Aktivitäten von Abwehrproteinasen zu schaffen. Es wird allgemein angenommen, dass kleine Peptide oder freie Aminosäuren die Produkte der Proteolyse durch die Abwehrfermente sind. Eine eingehende Charakterisierung wurde jedoch nicht durchgeführt.

4 Ergebnisse: Praktische Anwendungen der A.R

Bereits in den ersten Auflagen seiner Monographie über die A.R nennt Abderhalden zahlreiche klinische Anwendungen des Nachweises von Abwehrfermenten (5, 9). In den folgenden vier Jahrzehnten sind auf diesem Gebiet mehrere tausend Arbeiten erschienen, die kaum noch vollständig zu erfassen und zu überblicken sind. Abderhalden selbst (11) nennt folgende Hauptanwendungsgebiete:

- Schwangerschaft
- Tumor- und insbesondere Karzinomdiagnostik
- Infektionskrankheiten
- Störungen von Hormonorganen
- Vererbung und Rasse
- Einfluss bestimmter Strahlenarten
- Neurologie und Psychiatrie

Weitere Anwendungen der A.R: Spezifität von Proteinen, Artspezifität von Organismen, Hungerzustand, Diagnosen von Vergiftungen oder physikalischen Schäden, mögliche therapeutische Anwendungen. In dieser Auflistung wurde die von Abderhalden gewählte, heute nicht mehr ganz aktuelle Nomenklatur beibehalten. Im weiteren werden einige dieser Arbeitsgebiete kurz erläutert.

4.1 Diagnostik der Schwangerschaft mittels der A.R

Die Diagnostik der Schwangerschaft war eines der ersten Anwendungen der A.R (4). Diese wurde sehr rasch von vielen Kliniken übernommen. Dabei wurde zunächst über Erfolge (149, 170), dann aber auch über Misserfolge (54) berichtet. Massive Kritik an der Methode übten zuerst Michaelis und von Langermarck. Letzterer hatte versucht, die Technik im Institut von Abderhalden zu erlernen. In der Kritik wird auf erhebliche methodische Mängel hingewiesen und die A.R schließlich für die Schwangerschaftsdiagnostik als unbrauchbar erklärt (126). In einer Erwiderung (12) verweist Abderhalden auf Erfolgsstatistiken, vermag die Kritik aber nicht voll zu entkräften. In der Folgezeit erscheint eine kaum zu übersehende Zahl von Berichten mit positiven wie negativen Ergebnissen. Etwa zwei Jahrzehnte später findet die A.R in den

Lehrbüchern der Geburtshilfe kaum noch Erwähnung oder eine recht kritische Bewertung (80, 97). Die Aschheim- Zondek- Reaktion und ihre Fortentwicklungen liefern wesentlich verlässlichere Daten (67). Abderhalden selbst hat diese Entwicklung erkannt, sieht aber dennoch Anwendungsmöglichkeiten für den Test (23).

4.2 Anwendungen der A.R in der Tumordiagnostik

Abderhalden selbst gibt 1938 (42) und 1942 (43) Überblicke über Ergebnisse der A.R bei der Diagnostik von Tumoren. Er beschreibt bestehende methodische Probleme, wobei Schwierigkeiten in der Gewinnung spezifischer Substrate und Fragen der klinischen bzw. pathologisch- anatomischen Diagnostik im Vordergrund stehen. Im Institut Abderhaldens wurden über 1000 Tumoren, meist Karzinome, untersucht. Dabei ergibt sich eine recht hohe Trefferrate. Es darf aber nicht übersehen werden, dass der Ausfall der A.R meist nur als schwach positiv (+) bewertet wird. Die Ursache hierfür soll die häufig vorkommende Tumorkachexie sein. Ansätze, die A.R als Suchreaktion auf Tumoren zu nutzen, sind nicht zu erkennen. Für eine statistische Auswertung wird die Datenlage vom Autor selbst als nicht ausreichend erachtet. Insgesamt können diese Ergebnisse als wenig befriedigend angesehen werden.

4.3 Die A.R bei der Diagnostik von Infektionskrankheiten

Die A.R wurde zur Differenzierung von zahlreichen, meist pathogenen Mikroorganismen eingesetzt (19). Das Substrat wird dabei von in vitro kultivierten Organismen gewonnen. Als Versuchstiere dienen Kaninchen. In zahlreichen Fällen, z.B. bei Tuberkelbakterien (Typ humanus, bovinus und avinus), bei Streptokokken (hämolytisch, anhämolysch und vergrünend) oder Enterobakterien sollen gute Differenzierungen möglich sein. Dabei wird immer wieder darauf hingewiesen, dass es keine empfindlichere und spezifischere Methode für die Unterscheidung von Proteinen gebe, als die A.R. Eine erfolgreiche klinische Anwendung hat es nur in wenigen Fällen gegeben. In den Lehrbüchern der medizinischen Mikrobiologie (105,133) zwischen 1937 und 1950 findet die A.R keine Erwähnung. Einige Anwendungen in der Virologie (23, 33) werden als interessante Zukunftsprojekte gesehen.

4.4 Die A.R bei Störungen von Hormonorganen

Bereits 1922 legt Abderhalden (14) eine umfangreiche Liste über die Anwendung der A.R bei endokrinen Störungen ("Erkrankungen von Hormonorganen") vor. Dabei wird wieder auf die Problematik der geeigneten Substrate, die oft schwer zu beschaffen sind, hingewiesen. Dazu ist die damals in vielen Fällen bereits recht gut bekannte Heterogenität der Zellen einer endokrinen Drüse ein erhebliches Problem. Dies wird zwar gesehen, aber recht großzügig übergangen. Betont wird die Bedeutung der genauen Kenntnis des klinischen Verlaufs der zugrunde liegenden Störung. Es soll dann möglich sein, mittels der A.R über den Verlauf der Störung, eventuell auch über die Prognose und vor allem über die Wirksamkeit einer Therapie Aussagen zumachen. Es muss aber auch hier wieder die Frage gestellt werden, ob die A.R tatsächlich empfindlich und spezifisch genug ist, um klare Aussagen zu machen. Nach der Durchsicht zahlreicher Arbeiten muss dies heute leider verneint werden. Abderhalden fordert aber hier wie auch in anderen Fällen viel weitergehende Untersuchungen (23).

4.5 Die A.R bei Untersuchungen zu Vererbung und Rasse

Abderhalden hat sich bereits früh mit Fragen der Humangenetik und Eugenik beschäftigt. Dies hat insbesondere in der von ihm begründeten Zeitschrift "Ethik" ihren Niederschlag gefunden (siehe Kapitel 10). Dabei sind Übergänge zu nationalsozialistischem Gedankengut nicht zu übersehen. Hier sei nur auf zwei weitere Aspekte verwiesen. Zusammen mit dem Zoologen Wolfgang Herre (1909 - 1997) legt Abderhalden (31) eine umfangreiche Studie über die Anwendung der A.R bei genetischen Untersuchungen vor. Dabei werden an verschiedenen Haustieren (insbesondere Schafe und Schweine) klassische Züchtungs- und Kreuzungsexperimente und parallel zu diesen die A.R durchgeführt. Im Ergebnis wird eine weitgehende Kongruenz der Befunde konstatiert. Wesentlich neue Ergebnisse werden nicht erzielt. Auffällige Änderungen von Merkmalen (z.B. der Wechsel des Ausfalls der A.R während der Entwicklung) dürften wohl durch Ungenauigkeiten der A.R zu erklären sein. In den Rahmen der rassenbiologischen Untersuchungen gehören schließlich in den letzten Kriegsjahren aufgenommene Untersuchungen an menschlichem Serum, das vom KZ- Arzt Mengele in Auschwitz von Häftlingen entnommen

wurde. Zu diesen hat Abderhalden gedankliche Grundlagen geliefert (18). Die Problematik dieser Arbeiten ist in den letzten Jahren ausführlich behandelt worden (65,83,161), so dass hier auf eine weitere Diskussion verzichtet werden kann.

4.6 Der Nachweis von Strahlenwirkungen mittels der A.R

Hier stehen zwei Aspekte im Vordergrund: lassen sich mittels der A.R an in vitro bestrahlten Proteinen Veränderungen der Proteinstruktur nachweisen und lässt sich der Effekt einer Bestrahlung, z.B. bei Tumoren, nachweisen? In beiden Fällen wird über positive Ergebnisse berichtet (91,123). Auch diese Ergebnisse sind aus heutiger Sicht als fraglich anzusehen.

4.7 Anwendungen der A.R in Neurologie und Psychiatrie

Ewald (1888 - 1963) gibt bereits 1920 eine umfassende und sehr kritische Übersicht (mit nahezu 300 Literaturangaben) über die Anwendung der A.R in Neurologie und Psychiatrie (74). Er diskutiert ausführlich methodische Schwierigkeiten in der Ausführung und bei der Gewinnung von Substraten. Er findet kaum Korrelationen zu klinischen Beobachtungen und noch weniger zu pathologisch-anatomischen Befunden. Er sieht keine wesentliche praktische Bedeutung der A.R für die klinische Diagnostik und für die Forschung in den genannten Gebieten. Dies gilt auch für die aufkommende Konstitutionsforschung, die damals vor allem durch Kretschmer und seiner Schule (107) für längere Zeit eine große Bedeutung erlangt, heute jedoch weitgehend als obsolet angesehen wird. Die Konstitutionsforschung steht auch in einem später erschienen Bericht von Mall (118) stark im Vordergrund. Mall berichtet über Fortschritte in der Methodik und in der praktischen Anwendung, wobei zahlreiche Unklarheiten, Widersprüche und Mängel (z.B. Reindarstellung von Abwehrproteinasen, Aktivierung durch Trypsin und die Ausführung echt quantitativer Aktivitätsbestimmungen) nicht zu übersehen sind.

5 Diskussion: Zur Bewertung der A.R

Die A.R hat in den ersten Jahren nach ihrer Einführung viel Anklang gefunden. Dies gilt in besonderem Maße für die klinischen Anwendungen. Es kamen aber auch bald Berichte mit Zweifeln an der Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit der Methode auf. Einige dieser Fragen wurden im vorhergehenden Abschnitt bereits diskutiert. Es hat jedoch Jahrzehnte gedauert, bis die ganze Methode als unbrauchbar befunden wurde. Nach dem zweiten Weltkrieg wurde zunächst auf einer Tagung in Tübingen, an der bedeutende Biochemiker und Kliniker teilnahmen, die Problematik der A.R behandelt. Hierüber liegt kein ausführliches Protokoll sondern nur ein kurzer Bericht vor (119). Es ist aus heutiger Sicht kaum verständlich, dass hier kritische Überlegungen noch weitgehend fehlen, dagegen aber noch künftige Projekte skizziert werden. Später wird dann im Zusammenhang mit Untersuchungen zur umstrittenen Zellulärtherapie die A.R von Kanzow und Schulten (100) für vollständig wertlos erklärt. Auf völlig anderen Wegen, nämlich durch den Versuch mittels Papierchromatographie Spaltprodukte der Wirkung von Abwehrenzymen nachzuweisen, kommen Bahner und Wies (51) zum gleichen negativen Ergebnis. Einen umfassenden Überblick über die weithin negativen Ergebnisse mit der A.R in der angelsächsischen Literatur geben Kessler und Martin (102). Danach wird es für lange Zeit still um die A.R. In den deutschen Lehrbüchern der Physiologischen Chemie (= Biochemie) wird die A.R teilweise auch in den Nachkriegsjahren noch behandelt. Felix (75) und Leuthardt (113) erwähnen die A.R überhaupt nicht mehr, während Lehnartz (111) ihr noch einen kurzen, recht kritischen Abschnitt widmet. Abderhalden selbst geht in der letzten Auflage seines Lehrbuches (25) noch ausführlich auf die A.R ein. Das gleiche gilt für das Lehrbuch der Enzymologie von Hoffmann- Ostenhof (95) und für das Lehr- und Handbuch der Physiologischen Chemie von Flaschenträger und Lehnartz in einem Beitrag von Grassmann (84). Erst im Zusammenhang mit Diskussionen über "Betrug" und "Fälschung" in der Wissenschaft sowie die Rolle von Chemie und Biochemie im dritten Reich greifen Deichmann und Müller- Hill (65, 66) das Thema A.R wieder auf, wobei die Autoren den Vorwurf des Betruges gegen Abderhalden erheben, hier allerdings von der Definition des Betruges im Strafgesetzbuch (§ 263) abweichen. Ausführlich wird die Problematik schließlich unter dem Titel "Sensation, Irrtum, Betrug, Emil

Abderhalden (1877 - 1950) und die Geschichte der Abwehrfermente" in einem Referat von Kaasch (98) mit nachfolgender längerer Diskussion am 2. Mai 2000 in Halle behandelt. Dabei wird auch nach den Ursachen für das Festhalten von Abderhalden und zahlreichen anderen Wissenschaftlern an der A.R über mehr als vier Jahrzehnte gefragt. Der Autor hat dabei ein sehr umfangreiches Archivmaterial, vor allem aus der Leopoldina, ausgewertet. Die Entwicklung der Methode und der persönliche Einfluss von Abderhalden werden evaluiert. Ein Fehlverhalten Abderhaldens in der Entwicklung wird konstatiert. Etwas kurz kommen die Diskussion des Konzeptes von Abderhalden und eine kritische Betrachtung seiner Methoden. Abderhalden weist in vielen Arbeiten darauf hin, dass die Beschaffenheit der benutzten Substrate der wichtigste Faktor für die erfolgreiche Anwendung der A.R sei. Diese Forderung konnte aber in kaum einem Fall erreicht werden. Hinzu kommt, dass Abderhalden den Begriff "Substrat" nie klar definiert hat. In seinen zahlreichen Arbeiten hat er die Methodik der Substratgewinnung häufig modifiziert. Die Techniken werden sorgfältig beschrieben und sollten ein Nacharbeiten ohne große Probleme ermöglichen. Bei den Abwehrfermenten sollte es sich meist um hochspezifische Proteasen (15) handeln. Hierfür geeignete, d.h. spezifische Substrate zu finden, war unmöglich. Im Abschnitt 2 ist kurz der dürftige Stand von Proteinchemie und Enzymologie zu Beginn des 20. Jahrhunderts skizziert worden. Heute schätzt man, dass in der Zelle mehr als 120 000 verschiedene Proteine vorhanden sein können (132). Von dieser großen Zahl hatte man damals keine Vorstellung. Ein Substrat hätte im Idealfall aus dieser großen Zahl von Proteinen gefunden und isoliert werden müssen. Nach diesen Überlegungen ist es noch weniger möglich, spezifische Substrate für Identifizierung bestimmter Gewebe, Organe oder Tumoren zu finden. Abderhalden hat zum Problem der Substratspezifität folgende Aussagen gemacht:

"Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Abwehrfermentreaktion an Feinheit allen bisher bekannten biologischen Reaktionen überlegen ist." sowie

"Es gibt zur Zeit keine Reaktion, die an Feinheit die Abwehrfermentreaktion bei der Prüfung der Identität oder Nichtidentität von Eiweißstoffen erreicht" (28).

Für diese Aussagen fehlte bei der ersten Beschreibung der Reaktion (3) das erforderliche Wissen über die Natur und insbesondere die Vielfalt der Proteine. In den vier Jahrzehnten der Anwendung der Reaktion wurden zahlreiche Beobachtungen gemacht, die Zweifel an den Aussagen erweckten. Diese Entwicklung hat Abderhalden weitgehend ignoriert oder zurückgewiesen, obwohl er in den neueren Auflagen seiner Lehrbücher (siehe Kapitel 6.2) die schnelle Entwicklung der Proteinchemie zumindest teilweise berücksichtigt hat.

Abderhaldens Sohn Rudolf Abderhalden (1910 - 1965), der in den späteren Jahren wesentlich an den Arbeiten zur A.R. beteiligt war und diese nach dem Tode Emil Abderhaldens (1950) noch vorübergehend fortgeführt hat, erkennt schließlich diese Problematik (49). Die Frage, warum die A.R. sich zumindest in Deutschland so lange behaupten konnte, wird später noch erörtert. Die zweite große Schwachstelle nahezu aller Arbeiten ist die Nachweismethode. Diese wurde oben (siehe Kapitel 3.4) bereits ausführlich beschrieben. Dabei steht die Ninhydrin-Reaktion im Mittelpunkt. Es ist trotz zahlreicher Modifikationen nicht gelungen, diese zu einem verlässlichen quantitativen Verfahren zu entwickeln. Es gelang deshalb auch nicht, eine solide Basis für die biometrische Bearbeitung der unzähligen klinischen Arbeiten, bei denen die A.R. angewandt wurde, zu schaffen. Wäre dies möglich gewesen, wären diese Arbeiten wahrscheinlich viel früher beendet worden.

6 Die Publikationen von Emil Abderhalden

Abderhalden hat ein ungewöhnlich großes Publikationsverzeichnis. Dies lässt sich in fünf Gruppen einteilen:

- 6.1 Originalarbeiten und Diskussionsbeiträge in Zeitschriften
- 6.2 Bücher
- 6.3 von Abderhalden herausgegebene Handbücher
- 6.4 von Abderhalden herausgegebene Zeitschriften
- 6.5 Verschiedenes

Tabelle 2
Publikationen von Emil Abderhalden 1879 - 1950

Jahr	Gesamtzahl	Blut	Ernährung	Proteine	A.R	Varia	Soziales
97	1	1	0	0	0	0	0
98	2	2	0	0	0	0	0
99	4	0	4	0	0	0	0
0	6	3	3	0	0	0	0
1	2	2	0	0	0	0	0
2	4	4	0	0	0	0	0
3	17	1	1	12	0	3	0
4	20	2	0	15	0	3	0
5	24	1	0	22	0	1	0
6	41	1	0	34	0	2	4
7	37	0	0	36	0	1	0
8	28	0	0	28	0	0	0
9	58	1	0	50	1	6	0
10	39	0	0	24	8	7	0
11	51	1	0	36	7	7	0
12	50	1	0	34	8	7	0
13	40	0	5	17	15	3	0
14	29	0	0	3	19	6	1
15	12	0	1	2	2	3	4
16	8	0	1	4	1	2	0
17	7	0	2	2	3	1	0
18	10	0	1	3	1	4	1
19	15	0	0	6	0	6	3
20	33	1	6	7	7	6	6
21	17	0	5	1	8	3	0
22	53	1	16	5	10	8	13
23	49	0	8	23	5	13	0
24	53	0	11	21	0	8	13
25	52	0	5	25	1	17	4
26	40	1	3	29	0	3	4
27	55	1	4	26	7	9	8
28	56	2	0	41	4	7	2
29	42	0	0	30	2	5	4
30	53	0	5	34	5	5	4
31	49	0	5	29	6	5	4
32	34	0	2	21	2	7	2
33	34	0	5	17	7	3	2
34	17	0	2	3	7	3	2
35	7	0	2	2	1	1	1
36	9	0	0	5	0	3	1
37	11	0	0	9	0	0	2
38	18	0	4	8	1	5	0

Jahr	Gesamtzahl	Blut	Ernährung	Proteine	A.R	Varia	Soziales
39	8	0	1	3	1	3	0
40	14	0	0	6	5	2	1
41	6	0	0	3	2	2	0
42	6	0	0	4	2	2	0
43	7	0	0	2	2	3	0
44	11	0	0	0	5	5	1
45	12	0	0	2	6	0	1
46	9	0	0	0	2	3	2
47	13	0	7	4	1	4	4
48	3	0	1	0	1	1	1
49	3	0	0	0	0	1	2
50	6	0	0	1	0	2	1
Summe	1297	34	110	689	165	203	97

6.1 Originalarbeiten und Diskussionsbeiträge

Eine lückenlose Erfassung aller Publikationen von Abderhalden ist schwierig. Abderhalden selbst hat von einem abgeschlossenen Publikationsverzeichnis mit 1206 Titeln bis zum Jahr 1943 berichtet. Dieses ist jedoch nie aufgefunden worden (148). Die meisten Beiträge in Zeitschriften und einige Bücher werden in zwei vorliegenden Schriftenverzeichnissen erfasst. In den großen Datenbanken sind vor allem die Arbeiten von Abderhalden aus den frühen Jahren nicht oder noch nicht erfasst. Wezler (168) hat 1951 eine umfangreiche Liste zusammengestellt, die nicht ganz vollständig ist und auch eine Reihe von Fehlern enthält. Diese Liste umfasst den Zeitraum von 1897 bis 1950. Ergänzt wird diese Liste durch eine Zusammenstellung von Sackmann (148) aus dem Jahre 1981. Beide Listen ergeben zusammen 1297 Titel. (Tabelle 2, Gesamtzahl). Diese Titel wurden nach den Arbeitsgebieten Abderhaldens in 6 Gruppen aufgeschlüsselt (Tabelle 2, Spalten "Ernährung" und folgende). Dabei ist die Zuordnung nicht immer ganz einfach, da bei vielen Arbeiten eine Zuordnung in zwei oder mehr Gruppen möglich ist. Hierauf wird jedoch verzichtet. Die Gruppen sind:

6.1.1 Chemie und Physiologie des Blutes (Spalte "Blut" mit 34 Titeln) Dies sind ganz überwiegend Arbeiten aus den frühen Jahren Abderhaldens während seiner Tätigkeit in Basel.

6.1.2 Chemie und Physiologie der Ernährung (Spalte "Ernährung" mit 110 Titeln). Abderhalden selbst (siehe seine Lehrbücher unter 5.2) hat die

Ernährung immer als ein zentrales Gebiet der Physiologie und physiologischen Chemie angesehen. Bereits früh hat er diesem Gebiet auch eine kleine Monographie (13) gewidmet. Auch ist in der Ernährungslehre eine der Wurzeln seiner Arbeiten zu den Abwehrfermenten zu sehen. Er stellte hier die Frage nach der Verwertung von parenteral zugeführten Nahrungsstoffen, insbesondere von Eiweißen. Einer Reihe dieser Arbeiten wird noch viel später ein hoher bleibender Wert zuerkannt (171).

6.1.3 Biochemie von Aminosäuren, Peptiden und Proteinen (Spalte "Proteine" mit 689 Titeln). Auf diesem Gebiet hat Abderhalden am meisten publiziert. Anregungen auf diesem Gebiet erhielt er zunächst vor allem von seinen berühmten Lehrer Emil Fischer (1852 - 1919). Später hat er auf neuen Wegen zahlreiche Peptide synthetisiert und deren Spaltung durch Peptidasen und Proteasen untersucht, wobei meist Fragen der Bindungs- und Strukturspezifität im Mittelpunkt standen. Abderhaldens Arbeiten auf diesem Gebiet gelten nicht immer als ganz zuverlässig (169).

6.1.4 Arbeiten zur A.R (Spalte "A.R" mit 165 Titeln). Diese Arbeiten wurden in Kapiteln 4 und 5 ausführlich diskutiert.

6.1.5 Arbeiten auf verschiedenen Gebieten der Biochemie ("Verschiedenes" mit 203 Titeln). Hier werden zahlreiche Arbeiten aus sehr unterschiedlichen Gebieten der Biochemie zusammengefasst. Im Vordergrund stehen dabei vor allem Vitamine (Biosynthese und Wirkungsmechanismen) und endokrinologische Probleme (Diabetes, Wirkungsmechanismus von Alloxan + Schilddrüsenhormone) sowie der Stoffwechsel einzelner Aminosäuren. Dabei finden sich zahlreiche frühe und oft richtungsweisende Arbeiten die auch viel später noch in der angelsächsischen Literatur, z.B. in der berühmten Monographie von Alton Meister (122) über die Aminosäuren Erwähnung finden.

6.1.6 Arbeiten zu sozialen Problemen (Spalte "Soziales" mit 97 Titeln). Wie ersichtlich, hat dieses Gebiet ihn nahezu während seiner gesamten Tätigkeit beschäftigt. Es wird in Kapitel 10 noch kurz gesondert behandelt.

6.2 Bücher

6.2.1 Lehrbücher

Abderhalden war ein bedeutender Lehrbuchautor. Sein Lehrbuch der Physiologie (25) erschien zwischen 1909 und 1946 in 12, sein Lehrbuch der Physiologischen Chemie (25a) zwischen 1909 und 1948 in 26 Auflagen. Diese Lehrbücher schlossen sich eng an die Vorlesungen Abderhaldens an und wurden fortlaufend modernisiert. Dabei stehen auch in der physiologischen Chemie physiologische und klinische Aspekte im Vordergrund. Einige Kapitel aus den frühen Auflagen sind auch heute noch lesenswert. Daneben verfasste er 2 Praktikumsanleitungen (7), die ebenfalls 7 bzw. 8 Auflagen erreichten.

6.2.2 Monographien

- a. Abderhalden, E. (1912). Abwehrfermente des tierischen Organismus. Julius Springer Verlag Berlin bis (1944). Abwehrfermente (Die Abderhaldensche Reaktion) Theodor Steinkopff Verlag Dresden
- b. Abderhalden, E. (1919). Die Grundlagen unserer Ernährung (13)
- c. Abderhalden, E. (1912), (1924). Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. 1. , 2. Aufl. Springer Verlag Berlin
- d. Abderhalden, E. u. Mouriquand, G. (1948) Vitamine und Vitamintherapie. Huber Verlag Bern

6.3 Herausgabe von Handbüchern

Abderhalden hat mehrere große Handbücher herausgegeben:

- a. Biochemisches Handlexikon. 7 (in 14) Bände, Springer Verlag Berlin 1912
- b. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. 9 Bände. Urban und Schwarzenberg Berlin und Wien 1910 - 1918
- c. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. 123 Bände, Urban und Schwarzenberg Berlin und Wien 1920 - 1934.

Die Herausgabe dieser Handbücher war sicher eine bedeutende und vor allem zeitaufwendige Leistung. Der Erfolg der Bände soll allerdings begrenzt gewesen sein. In den Bibliotheken stehen noch heute sehr gut erhaltene Reihen. Es wurde oben (siehe Kapitel 3.4.2) bereits erwähnt, dass Abderhalden selbst vor allem die im "Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden" beschriebenen Entwicklungen bei seinen eigenen Arbeiten nicht immer berücksichtigt hat.

6.4 Herausgabe von Zeitschriften

a. Hoppe- Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. Hier war er über Jahrzehnte Mitherausgeber. Er publizierte hier auch die meisten seiner frühen Arbeiten. Er beendete dies weitgehend, als von Mitherausgebern zu häufig Kritik an seinen Manuskripten geübt wurde (50). Es ist allerdings zu beachten, dass das sog. "Peer- Review- System" erst in den Anfängen steckte.

b. Fermentforschung. Diese Zeitschrift wurde 1916 von Abderhalden begründet und erschien bis 1945. Sie hat zunächst ein sehr großes Mitherausgeber-Gremium, das bald verschwand. Abderhalden nutzte die "Fermentforschung" dann als sein wichtigstes Publikationsorgan. Es erschienen hier überwiegend Arbeiten von Abderhalden und seinen Mitarbeitern. Hier mag der alte Spruch *"In meinem Journal kann sich jeder nach seinem Belieben blamieren"*, der meist, aber wohl zu Unrecht, Virchow zugeschrieben wird, und wahrscheinlich von den Pathologen Lubarsch geprägt wurde, zutreffen.

c. Bibliographie der gesamten wissenschaftlichen Literatur über den **Alkohol** und über den **Alkoholismus** seit 1904.

d. Fortschritte der Naturwissenschaften 1909 bis 1930.

e. Ethik. Diese Zeitschrift wurde 1922 von Abderhalden begründet und herausgeben. Ihr Erscheinen wurde 1938 unter dem Einfluss der Nationalsozialisten beendet. (siehe auch Kapitel 10).

f. Zeitschrift für Altersforschung. 1938 von Abderhalden und dem bedeutenden Leipziger Internisten Max Bürger (1885 - 1965) begründet. Das Erscheinen wurde 1991 eingestellt.

6.5 Verschiedene Publikationen

Während seiner Tätigkeit als Präsident der Leopoldina (1931 - 1946) hat Abderhalden eine Reihe von Tätigkeitsberichten und Festschriften verfasst. Diese sollen hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

7 Abderhalden als Hochschullehrer

Abderhalden war während seiner gesamten Tätigkeit in Halle Direktor des Institutes für Physiologie. In dieser Funktion hat er die Fächer "Physiologie" und "Physiologische Chemie" vertreten. Die Durchsicht zahlreicher Vorlesungsverzeichnisse aus den Jahren von 1912 bis 1944 ergibt, dass Abderhalden während der gesamten Zeit in jedem Semester eine fünfstündige Vorlesung "Physiologische Chemie" gehalten hat. In gleicher Weise hat er ein vierstündiges "Praktikum der physiologischen Chemie" betreut. Die entsprechenden Lehrveranstaltungen im Fach "Physiologie" hat er selbst nur teilweise übernommen. Hier wurden meist Dozenten eingesetzt.

8 Abderhalden als Präsident der Leopoldina

Wie bereits mehrfach erwähnt, war Abderhalden von 1931 bis 1946 Präsident der Leopoldina. Er hat dieses Amt in der Zeit des Nationalsozialismus mit hohem Aufwand, taktischem Geschick und allerdings auch mit gelegentlichen Konzessionen ausgeübt. Über viele Einzelheiten liegen umfassende Darstellungen vor (99, 150).

9 Das soziale Wirken Emil Abderhaldens

Erste soziale Impulse empfing Abderhalden in seinem Elternhaus, dem Schulhaus in Oberuzwil und später in Basel. Er beschäftigte sich mit der Frage der Arbeiterklasse und wie man ihre Lage verbessern könne. In der Studienzeit schloss er sich einer Alkoholabstinenzvereinigung an und lebte bis an sein Lebensende in Totalabstinenz. Er trat für die Besteuerung alkoholischer Getränke ein und kämpfte für die Einführung kostengünstiger, gesunder und wohlschmeckender alkoholfreier Getränke aus Früchten. Die Lehrerschaft rief er auf, sich ihrer Verantwortung in der Volks- und Jugendbildung bewusst zu sein, gegen Alkoholismus und Tabakrauch und für sittliche Reinheit zu kämpfen. 1915 gründete Abderhalden den "Bund zur Erhaltung und Mehrung der deutschen Volkskraft". Er schuf das „Cröllwitzer Säuglings- und Kinderheim“ zur besseren Gesundheitsbetreuung von Mutter und Kind und förderte er die Entstehung von „Kleinacker- und Kleingartenanlagen“ mit Eigenanbau (Kartoffeln, Gemüse) zur Aufbesserung der Ernährungslage. Im Kinderhilfswerk gründete er den „Bund der Kinderreichen“, die „Schweizer Kinderverschickung“

sowie die "Schweizer Fürsorge für Deutsche Kinder". Nach 1933 wurden seine sozialen Aktivitäten Schritt für Schritt zurückgedrängt (151). 1946 legte er in einer Broschüre seine Vorstellungen für die Nachkriegsentwicklung vor (24). 1947 gründete er in der Schweiz das "Hilfswerk für das geistige Deutschland", mit dem er die Versorgung Deutschlands mit Büchern förderte.

1922 begründete er die Zeitschrift "Ethik", in der er seine sozialpolitischen Vorstellungen publizierte. Er verlangte 1927 die „Schaffung gesunder, lichter Arbeitsstätten“ und unterstützte die "Eugenische Bestrebung“, wobei er "Geburtenzunahme und Kinderreichtum“ forderte und den Schwangerschaftsabbruch (§ 218) ablehnte. Das "Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses" wurde befürwortet. Über die Zeitschrift "Ethik" liegt eine umfassende Monographie vor (81), in der die nicht zu übersehenden Beziehungen zu nationalsozialistischem Gedankengut sorgfältig herausgearbeitet werden.

10 Ausblick

Emil Abderhalden war 34 Jahre lang (1911-1945) Direktor des Physiologischen Institutes der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg. Er hat während der gesamten Zeit die beiden Fächer "Physiologie" und "Physiologische Chemie" vertreten. Vor allem in der physiologischen Chemie war er im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts einer der einflussreichsten Fachvertreter. Als Forscher war er in vielen Gebieten der physiologischen Chemie tätig. Sein Schriftenverzeichnis umfasst nahezu 1300 Publikationen in Zeitschriften (Tabelle 2) und erreicht damit einen Umfang, der von anderen Wissenschaftlern kaum erreicht worden ist. Mit seinem Namen sind besonders die Abwehrfermente (Abderhaldensche Reaktion) verbunden. Dieses Arbeitsgebiet hat er 1908 begonnen und bis zu seinem Ende fortgeführt. Es kamen sehr bald Einwände gegen die Methoden und Ergebnisse Abderhaldens auf (siehe Kapitel 3 und 4). Die Methoden hat er im Laufe der Zeit häufig verändert. Dabei steht die von Abderhalden selbst eingeführte Ninhydrin- Reaktion als Nachweisverfahren im Mittelpunkt. Es ist im Laufe der Jahrzehnte nahezu bis gegen Ende der Tätigkeit von Abderhalden aber nicht gelungen, auf dieser Basis eine zuverlässige und gut reproduzierbare quantitative Bestimmungsmethode für proteolytische Aktivitäten aufzubauen. Andere Techniken hat Abderhalden zwar zur Kenntnis genommen, jedoch nicht intensiv erprobt und angewandt. Seine Methodik hat er so gut beschrieben, dass ein Nacharbeiten oder Anwenden problemlos möglich sein sollte. Dennoch ergaben sich, vor allem aus dem klinischen Bereich, wo sich die meisten Anwender fanden, immer wieder Schwierigkeiten mit der Durchführung der Reaktion und häufig unbefriedigende Ergebnisse. Um diesem Mangel abzuhelpen, hat Abderhalden versucht, durch ein Einarbeiten von Mitarbeitern in seinem Labor das Arbeiten zu erleichtern. Diese Gelegenheit haben in wenigen Jahren hunderte, meist jüngere Wissenschaftler wahrgenommen. Auch hier waren die Ergebnisse nicht besonders gut (98). Da die Bestimmungsmethoden allenfalls halbquantitative Daten lieferten, waren der Anwendung der aufkommenden statistischen Versuchskontrolle sehr enge Grenzen gesetzt. Neben den Schwächen in den Bestimmungsmethoden sind Schwächen im Konzept der A.R besonders gravierend. Abderhalden wurde zu Beginn seiner Arbeiten durch die großen Erfolge der noch jungen Immunologie angeregt. Es zeigte sich jedoch bereits sehr bald, dass parallelen Entwicklungen enge

Grenzen gesetzt waren und es zu Kontroversen mit Paul Ehrlich und August von Wassermann kam (98). Ein Problem war weiterhin der noch recht dürftige Entwicklungsstand der Proteinchemie (siehe Kapitel 2 und 5). Diese machte es unmöglich, Substrate für die Reaktion zu definieren, womit die Basis für die Durchführung der "Antifermentwirkung" fragwürdig wurde. Abderhalden hat immer wieder betont, dass die Beschaffenheit und vor allem die Spezifität der Substrate von größter Wichtigkeit für den Erfolg der Reaktion sei. Dabei hat er auf verschiedenen Ebenen der biologischen Organisation gedacht bzw. gearbeitet. Er unterschied nicht klar zwischen einem gesunden oder kranken Organ, normalem Gewebe oder Tumorgewebe und Proteinkomplexen oder einzelnen Proteinen. Die hohe Zahl von verschiedenen Proteinen in der einzelnen Zelle war zu Beginn der Arbeiten Abderhaldens noch völlig unbekannt. Als diese in späteren Jahren erkenntlich wurde, hat Abderhalden dies in seinem Lehrbuch zwar angedeutet, bei der Diskussion um die A.R jedoch nicht berücksichtigt. Auf diese Problematik hat Carl Oppenheimer (1874 - 1941) bereits sehr früh hingewiesen (136), ohne größere Beachtung zu finden. Ansätze zur Verbesserung der Substratherstellung lagen vor allem in der Anwendung von Techniken der präparativen organischen Chemie, nicht aber der Proteinchemie. Durch diese methodischen und prinzipiellen Schwierigkeiten kam die Entwicklung der A.R im Grunde bereits im ersten Jahrzehnt nach ihrer Einführung zum Stillstand. Abderhalden und seine Mitarbeiter haben dennoch drei Jahrzehnte mit immer neuen Änderungen und Verbesserungen versucht, der A.R zum endgültigen Durchbruch zu verhelfen. Vor allem Kliniker haben auch noch sehr lange versucht (siehe Kapitel 4 und 5) die A.R zu diagnostischen Zwecken zu nutzen. Dabei standen die Onkologie und die Psychiatrie im Vordergrund, wobei sich vor allem Ernst Kretschmer (1888 - 1964) im Zusammenhang mit seiner Konstitutionslehre, für die er eine bessere wissenschaftliche Fundierung suchte, hervortat (114). Von Klinikern kamen schließlich aber auch Untersuchungen, die zur endgültigen Aufgabe der A.R führten. Es ist häufig die Frage aufgeworfen worden, warum Abderhalden die gravierenden Mängel der A.R nicht erkannt hat. Von Deichmann und Müller-Hill (65, 66) ist hier der Vorwurf des wissenschaftlichen Betrugs erhoben worden. Kaasch (98) und Lindemann (106) sehen gleichfalls Fehler im Verhalten Abderhaldens, erheben jedoch nicht den Vorwurf des Betrugs. Es war wohl ein

zunehmender Starrsinn Abderhaldens, der ihm die Probleme nicht mehr erkennen ließ. Abderhalden scheute sich bei seinen vielen Publikationen auch vor der Kritik von den Herausgebern der wissenschaftlichen Zeitschriften, insbesondere von Hoppe- Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie, in der er nach 1920 kaum noch publizierte. Er schuf dafür seine eigene Zeitschrift, die "Fermentforschung", die fast nur von eigenen Manuskripten oder wenig kritischen Arbeiten von Anhängern gefüllt wurde (siehe Kapitel 5.4). Es fragt sich schließlich, warum Abderhaldens Arbeiten nicht hinreichend von Fachvertretern diskutiert und kritisiert wurden. Nach der von den Nationalsozialisten erzwungenen Emigration von Max Bergmann (1886 - 1944) und Otto Kestner (bis 1916 Cohnheim; 1873 - 1953) gingen in Deutschland bedeutende Proteinchemiker verloren. An den chemischen Instituten der Universitäten wurde die Proteinchemie nicht als "saubere Chemie" angesehen und in physiologisch- chemischen Instituten im deutschen Sprachraum fanden sich auf diesem Gebiet kaum kompetente Fachvertreter. Tabelle 3, erstellt nach Angaben von Eulner (73) und Poggendorff' s Handbuch (139), erläutert dies. Allenfalls Ackermann in Würzburg und Bersin in Marburg arbeiteten auf verwandten Gebieten.

Tabelle 3

**Die Besetzung der Lehrstühle (Ordinate und Extraordinate) für
Physiologische Chemie im deutschsprachigen Raum von 1920 – 1940**

	1920	1930	1940
Basel	v. Bunge	Spiro	Edelbacher
Berlin	Steudel	Steudel	Lohmann
Bern	Bürgi	Bürgi	Bürgi
Bonn	Schöndorff	Schöndorff	Dirscherl
Breslau	Schmitz	Schmitz	Schmitz
Erlangen	Schulz	Schulz	May
Frankfurt	Embde	Embden	Felix
Freiburg	Knoop	Kapfhammer	Kapfhammer
Gießen	Feulgen	Feulgen	Feulgen
Göttingen	Ehrenberg	Ehrenberg	Deuticke

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	1920	1930	1940
Graz	Pregl	Pregl	Lieb
Greifswalde	-	Wrede	Hoppe- Seyler
Halle	Abderhalden	Abderhalden	Abderhalden
Hamburg	Schumm	Schumm	Schumm
Heidelberg	Edelbacher	Edelbacher	Kutscher
Innsbruck	Hense	Hense	Jost
Jena	Schulz	Schulz	Lintzel
Kiel	Klein	Meyerhoff	Netter
Köln	-	Kisch	Klenk
Königsberg	?	?	Ammon
Leipzig	Siegfried	Thomas	Thomas
Marburg	Kutscher	Kutscher	Bersin
München	Hahn	Hahn	Hahn
Münster	Krummacher	Krummacher	Lehnartz
Prag	v Zeynek	v Zeynek	Stary
Rostock	v Krüger	v Krüger	P. Holtz
Tübingen	Thierfelder	Knoop	Knoop
Wien	Fromm	v Fürth	Barrenscheen
Würzburg	Ackermann	Ackermann	Ackermann

Die A.R war das bekannteste Arbeitsgebiet Abderhaldens. Die Mehrzahl seiner zahlreichen Arbeiten beschäftigte sich mit anderen Problemen. Hier hat er bedeutende Beiträge geliefert. Dies gilt vor allem für die Ernährungslehre und für Stoffwechseluntersuchungen sowie für Arbeiten zur Wirkungsweise von Vitaminen und Hormonen. Das größte Arbeitsgebiet von Abderhalden war die Chemie von Peptiden und deren enzymatische Spaltung (Tabelle 2, Spalte "Proteine"). Auch hier ist gelegentlich auf Mängel hingewiesen worden (72, 169). Vor allem war die Reproduzierbarkeit nicht immer gegeben. Neben dem oben bereits erwähnten Starrsinn mag eine weitere Ursache darin zu sehen sein, dass Abderhalden sich mit seiner rastlosen Tätigkeit übernommen hat. Er hatte an der Universität Halle umfangreiche Lehraufgaben zu erfüllen. In schwerer Zeit (1931 bis 1946) hat er als Präsident die Leopoldina geführt und

diese vor größeren Schäden bewahrt. Er hat mehrere sehr umfangreiche Handbücher herausgegeben und sich immer wieder sozialen Problemen gewidmet. Die A.R war ein langer Irrweg. Abderhalden hat es nicht vermocht, diesen zu beenden. Es ist ihm aber kaum der Vorwurf zu machen. Der hierfür erforderliche Nachweis des Vorsatzes fehlt. Er ist nicht mit den großen Betrügern in der Wissenschaft während der letzten Jahre in eine Reihe zu stellen. Es sei nur an die Fälle der Onkologen Herrmann und Brach (76), des Physikers Schön (134) und des Anthropologen Protsch (101) erinnert.

11 Zusammenfassung

Problem: Der zunächst in Berlin und dann in Halle wirkende Physiologe und Biochemiker Emil Abderhalden berichtete 1909 über den Nachweis hochspezifischer Proteasen nach parenteraler Zufuhr von Proteinen. Er bezeichnete diese als Abwehrfermente. Bildung und Nachweis dieser Enzyme wurden später als Abderhaldensche Reaktion (A.R) bezeichnet. Diese Reaktion fand zunächst eine sehr große Beachtung. Vor allem von Klinikern wurde sie als diagnostisches Verfahren angewandt. Obwohl bereits bald Einwände und Zweifel am Vorkommen und an der Brauchbarkeit der Methode aufkamen, hielt sie sich über mehr als vier Jahrzehnte. Schließlich wurde gegen Abderhalden der Vorwurf des wissenschaftlichen Betruges erhoben.

Methode: Es werden die wichtigsten Arbeiten Abderhaldens und die Arbeiten zahlreicher Anwender der Methode überprüft. Dabei stehen das Prinzip der Reaktion und die Nachweisverfahren im Vordergrund. Es wird untersucht, ob der Stand der Wissenschaft ausreichend war für die aufgestellten Behauptungen, und ob Methoden vorhanden waren oder entwickelt wurden, die für die Bearbeitung der gestellten Fragen geeignet waren. Dabei wird die Entwicklung der Grundlagen während der langen Anwendungsdauer der Abderhaldenschen Reaktion berücksichtigt.

Ergebnisse: Nach den Vorstellungen von Abderhalden soll die Bildung von Abwehrfermenten nach parenteraler Zufuhr von Proteinen ein Vorgang mit sehr hoher Spezifität sein. Für den Nachweis der Abwehrfermente müssen Substrate

vorhanden sein, die eine entsprechend hohe Spezifität besitzen. Diese Voraussetzungen waren bei der Einführung der Reaktion nur in sehr seltenen Fällen erfüllt. Auch später gelang es nicht, eine entsprechende Spezifität der Substrate zu erreichen. Die große Vielfalt der Proteine in der Zelle - nach heutigen Vorstellungen bis zu 120.000 verschiedene Proteine - war nicht bekannt. Ebenso waren die Proteinmuster verschiedener Gewebe oder Organe oder normaler Gewebe und Tumorgewebe nicht bekannt. Die eingesetzten Substrate konnten damit die vorgesehene spezifische Funktion nicht erfüllen. Ein ebenso schwerwiegendes Problem war das Fehlen einer geeigneten Nachweisreaktion für die proteolytische Aktivität. In den meisten Fällen fand die von Abderhalden entwickelte Ninhydrin- Reaktion Anwendung. Von dieser wurden zahlreiche Modifikationen entwickelt. Es gelang jedoch in keinem Fall, ein zuverlässiges und vor allem für diagnostische Anwendungen einfaches quantitatives Verfahren zu entwickeln. Auf dieser Basis war eine Behandlung der erzielten Ergebnisse mit biometrischen Methoden kaum möglich.

Diskussion:

Abderhalden versuchte ein Verfahren zu entwickeln, für das die wissenschaftlichen Voraussetzungen nicht erfüllt waren. Die Proteinchemie war bis zum Abbruch der Arbeiten mit der Abderhaldenschen Reaktion nicht hinreichend entwickelt, um eine solide Basis für sein Konzept zu liefern. Die methodischen Voraussetzungen zur Bestimmung der Reaktion waren unzureichend, hätten aber früher erfüllt werden können. Hierin liegt eine wesentliche Ursache dafür, dass die Reaktion nicht früher als Irrweg erkannt wurde. Abderhalden selbst hat durch ein starrsinniges Festhalten an seinem Konzept und wohl auch durch die sehr hohe Belastung mit anderen Tätigkeiten die Entscheidung über den Wert seiner Reaktion verzögert. Für den Nachweis eines wissenschaftlichen Betrug, für den andere Daten nicht vorliegen, reicht dies jedoch nicht aus.

12 Literaturverzeichnis

- 1 Abderhalden, E. (1905). Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **44**, 17-52
- 2 Abderhalden, E. (1906). Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 1. Aufl. Urban & Schwarzenberg Berlin und Wien
- 3 Abderhalden, E. (1909). Die Anwendung der „optischen Methode“ auf dem Gebiet der Immunitätsforschung. Med. Klinik **41**, 1544–1546
- 4 Abderhalden, E. (1912). "Die optische Methode und das Dialysierverfahren als Verfahren zum Studium von Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus. Die Diagnose der Schwangerschaft bei Mensch und Tier mittels der genannten Methoden". Handbuch d. biochemischen Arbeitsmethoden (Abderhalden, E. (Hrsg.) Band **6**, 223–230. Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien
- 5 Abderhalden, E. (1912). Abwehrfermente des tierischen Organismus. 2. Aufl. Julius Springer Verlag Berlin
- 6 Abderhalden, E. (1912). Fütterungsversuche mit vollständig abgebauten Nahrungsstoffen. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **72**, 22-58
- 7 Abderhalden, E. (1912). Physiologisches Praktikum (Teil I: Physiologisch- chemisches Praktikum, Teil II. Physiologisches Praktikum). 1. Aufl. desgl. (1948) 8. Aufl. Theodor Steinkopff Verlag Dresden-Leipzig
- 8 Abderhalden, E. (1912). Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier Julius Springer Verlag Berlin
- 9 Abderhalden, E. (1912),(1913). Abwehrfermente des tierischen Organismus. 1., 2. Aufl. Theodor Steinkopf Verlag Dresden und Leipzig
- 10 Abderhalden, E. (1913). Serologische Diagnostik von Organveränderungen. Dtsch. Med. Wschr. **49**, 2391–2394
- 11 Abderhalden, E. (1914). Abwehrfermente. 4. Aufl. J. Springer Verlag Berlin
- 12 Abderhalden, E. (1914). Bemerkungen zu der Arbeit von Leonor Michaelis und Ludwig von Langermarck über die Abderhaldensche Schwangerschaftsdiagnose. Dtsch. Med. Wschr. **40**, 429-429
- 13 Abderhalden, E. (1919). Die Grundlagen unserer Ernährung und unseres Stoffwechsels. 3. Aufl. Springer Verlag Berlin. desgl. (1946). 5.Aufl., Huber-Verlag Bern
- 14 Abderhalden, E. (1922). Abwehrfermente (Die Abderhaldensche Reaktion). 5. Aufl. Steinkopff Verlag, Dresden

- 15 Abderhalden, E. (1930). Weitere Studien über das Wesen der Abderhaldenschen Reaktion zugrunde liegenden Vorgänge. *Fermentforschung* **11**, 1-21
- 16 Abderhalden, E. (1933). „Methodik des Nachweises von Abwehrfermentwirkungen“ in *Handb. d. biol. Arbeitsmeth.* (Abderhalden, E., Hrsg,) Abt. IV, Teil 2, 2089–2158. Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien
- 17 Abderhalden, E. (1939). Auslösung streng spezifischer Abwehrproteinase- Reaktionen. *Fermentforschung* **16**, 309–336
- 18 Abderhalden, E. (1939). Rasse und Vererbung vom Standpunkt der Feinstruktur von blut- und zelleigenen Eiweißstoffen aus betrachtet. *Nova Acta Leopoldina* **7**, 57-79
- 19 Abderhalden, E. (1941). Fermente als Wegbereiter bei Infektionen und ihrer Abwehr. *Scienza* **35** (70), 27
- 20 Abderhalden, E. (1941-1942). „Die Methodik der Hervorrufung, der Isolierung und des Nachweises der Abwehrfermente und insbesondere der Abwehrproteinasen“ in „Die Methoden der Fermentforschung“ (Bamann, E. u. Myrbäck, K. Hrsg), Band 2, 2091–2108. Georg Thieme Verlag Leipzig
- 21 Abderhalden, E. (1942). „Abwehrproteinasekristalle“. *Nova acta Leopoldina* **11**, 517–521
- 22 Abderhalden, E. (1943). Die Anwendung der A.R bei Infektionskrankheiten *Fermentforschung* **17**, 157–163
- 23 Abderhalden, E. (1944). *Abwehrfermente (Die Abderhaldensche Reaktion)* 7. A. Theodor Steinkopff Verlag Dresden und Leipzig
- 24 Abderhalden, E. (1947). *Gedanken eines Biologen zur Schaffung einer Völkergemeinschaft und eines dauerhaften Friedens.* Rascher Verlag Zürich
- 25 Abderhalden, E. (1946). *Lehrbuch der Physiologie.* 1.Aufl. Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien (1912). desgl. 12. Aufl. Schwabe Verlag Basel
- 25a Abderhalden, E. (1948). *Lehrbuch der Physiologischen Chemie* 1. Aufl. Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien. (1906). desgl. 26. Aufl. Schwabe Verlag Basel
- 26 Abderhalden, E. und Abderhalden, R. (1944). Darstellung und Eigenschaften einer hochgereinigten Abwehrproteinase. *Fermentforschung* **17**, 344–351

- 27 Abderhalden, E. und Buadze, S. (1930). Die Verwendung von Harn an Stelle von Serum zum Nachweis der Abderhaldenschen Reaktion. *Fermentforschung* **11**, 305–360
- 28 Abderhalden, E. und Buadze, S. (1935). Fortgesetzte Studien über die Grenzen der spezifischen Einstellung von Abwehrfermenten. Unterscheidung von Eiweißkörpern aus dem Blutplasma bzw. -serum verschiedener Blutgruppen gesunder und erkrankter Individuen, ferner von arteigenen Gewebseiweißstoffen. *Fermentforschung* **14**, 76-114
- 29 Abderhalden, E. und Elsässer, K.H. (1943). Die Darstellung kristalliner Abwehrproteinasen im Liquor cerebrospinalis. *Fermentforschung* **17**, 213-216
- 30 Abderhalden, E. und Fodor, A. (1913). Studien über die Spezifität der Zellenzyme mittels der „optischen Methode“. 1. Mittlg. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **87**, 220–224
- 31 Abderhalden, E. und Herre, W. (1942). Weitere Studien über die Verwendbarkeit der Abwehrproteinase- Reaktion bei Fragen der Vererbung. *Fermentforschung* **16**, 125-168
- 32 Abderhalden, E. und Immisch, K. B. (1910). Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode.“ V. Mittlg. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **64**, 423–425
- 33 Abderhalden, E. und Kausche, G. (1943). Versuche über die Auslösbarkeit der Abderhaldenschen Reaktion mittels Viruseiweiß. *Fermentforschung* **17**, 228-229
- 34 Abderhalden, E. und Koelker, A.H. (1907). Die Verwendung optisch-aktiver Polypeptide zur Prüfung der Wirksamkeit proteolytischer Fermente. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. **51**, 294 –310
- 35 Abderhalden, E. und Michaelis, L. (1907). Der Verlauf der fermentativen Polypeptidspaltung. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **52**, 326-337
- 36 Abderhalden, E. und Pincussohn, L. (1910). Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode“. IV.Mittlg. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. **64**, 100–109
- 37 Abderhalden, E. und Pincussohn, L. (1909). Über den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. I.Mittlg. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. **61**, 200–204
- 38 Abderhalden, E. und Pincussohn, L. (1909). Über den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas an proteolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **61**, 200–204

- 39 Abderhalden, E. und Rossner, H. (1927). Der Nachweis der Abderhaldenschen Reaktion auf spektrophotometrischem Wege. Fermentforschung **9**, 214-223
- 40 Abderhalden, E. und Schiff, E. (1913). Studien über die Spezifität der Zellfermente mittels der optischen Methode. II.Mittlg. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **87**, 231–232
- 41 Abderhalden, E. und Schiff, E. (1913). Versuche über die Geschwindigkeit des Auftretens von Abwehrfermenten nach wiederholter Einführung des plasmafremden Substrates. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **87**, 225–230
- 42 Abderhalden, E. und Schlenker, H. (1942). Beitrag zur Kenntnis der Verwendbarkeit der Abderhaldenschen Reaktion zur Diagnose des Karzinoms. Fermentforschung **16**, 14–36
- 43 Abderhalden, E. und Schlenker, H. (1942). Weiterer Beitrag zur Kenntnis der A.R zur Diagnose des Carcinoms. Fermentforschung **16**, 228-244
- 44 Abderhalden, E. und Schmidt, H. (1912). Über die Verwendung von Triketohydrindenhydrat zum Nachweis von Eiweißstoffen und deren Abbaustufen. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **72**, 37–43
- 45 Abderhalden, E. und Schmidt, H. (1913). Einige Beobachtungen und Versuche mit Triketohydrindenhydrat (Ruhemann). Hoppe- Seyers Z. Physiol. Chem. **85**, 143–147
- 46 Abderhalden, E. und Weichardt, W. (1909). Über den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Enzymen. Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **62**, 120–128
- 47 Abderhalden, E. und Wurm, E. (1912). Die Serodiagnostik der Schwangerschaft. Dtsch. Med. Wschr. **46**, 2160–2163
- 48 Abderhalden, R. (?) (1951-52). Emil Abderhalden. Z. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. **4**, 1-10
- 49 Abderhalden, R. (1958). Klinische Enzymologie. Die Fermente in der Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 50 Aurich, Harald. (2003). Persönliche Information von Prof. Dr. Aurich (Nach-Nachfolger von Emil Abderhalden in Halle) an Prof. Dr. A.W. Holldorf am 10.07.2003
- 51 Bahner, F. und Wies, H. (1951). Papierchromatographie und Abwehrproteinasennachweis. Biochem. Z. **321**, 410-413

- 52 Barger, G. and Coyne, F.P. (1928). The Amino-Acid Methionine, Constitution and Synthesis. *Biochem.J.* **22**, 1417–1425
- 53 Bauer, J. (1942). Die Interferometrie in Experiment und Klinik. 1.Mittlg.: Klinische Untersuchungen über den Wert der interferometrischen Methode der Abderhalden'schen Reaktion. *Z. exper. Med.* **111**, 175-193
- 54 Behne, - (1913). Ergibt das Dialysierverfahren von Abderhalden eine spezifische Schwangerschaftsreaktion? *Zentralblatt f. Gynäkologie* **17**, 613-619
- 55 Behring, E.A. von und Kitasato, S. (1890). Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren. *Dtsch. Med. Wschr.* **16**, 1113–1114
- 56 Behring, E.A. von und Kitasato, S. (1893). Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie ansteckender Krankheiten. Vogel Verlag Leipzig
- 57 Bersin, Th. U. Mall, G. (1941). Die Darstellung kristallisierter „Abwehrproteinasen“ aus Harn. *Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem.* **268**, 129–162
- 58 Boveri, Th. (1904). Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Gustav Fischer Jena
- 59 Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaues J.A. Barth Verlag Leipzig
- 60 Buchner, E. und Rapp, R. (1897). Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **30**, 117-124
- 61 Buchner, E., Buchner, H. und Hahn, A. (1898). Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **31**, 212-213
- 62 Cohnheim, Otto (1911). Chemie der Eiweisskörper. 3.Auflg. Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig
- 63 Conaway, R. and Conaway, J. (Eds) (1994). *Transcription Mechanisms and Regulation*. Raven Press New York
- 64 Correns, C.E.F.J. (1900). G. Mendels Regel über das Verhalten der Nachkommen der Rassenbastarde. *Ber. Dt. Bot. Ges.* **18**, 158-168
- 65 Deichmann, U. (2001). Flüchten, Mitmachen, Vergessen. Chemiker und Biochemiker in der NS- Zeit, 357-327. Wiley- VCH Verlag Weinheim NY
- 66 Deichmann, U. and Müller-Hill, B. (1998). The fraud of Abderhalden's Enzymes. *Nature* **393**, 109-111

- 67 Döring, G. (1978). Schwangerschaftstests. Münch. Med. Wschr. **120**, 478-479
- 68 Ehrlich, P. (1897). Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Klin. Jahrbuch **6**, 229-326
- 69 Ehrlich, P. (Hrsg.) (1904). Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Hirschwald Berlin
- 70 Ehrlich, P. und Hata, S. (1910). Die experimentelle Therapie der Spirillosen – Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie. Julius Springer Verlag Berlin
- 71 Eijkmann, C. (1897). Ein Versuch zur Bekämpfung der Beri-Beri Virchow's Arch. Path. Anat. Physiol. **148**, 523-532
- 72 Erlanger, B.F. (1998). The fraud of Abderhaldens enzymes. Nature **393**, 301
- 73 Eulner, H.-H. (1970). Die Entwicklung der medizinischen Spezialfächer an den Universitäten des deutschen Sprachgebietes. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
- 74 Ewald, G. (1920). Die Abderhaldensche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung ihrer Ergebnisse in der Psychiatrie. Abhandlg. a.d. Neurol., Psychiatr. u. ihren Grenzgebieten, Heft **10**. S. Karger Verlag Berlin
- 75 Felix, K. (1951). Physiologische Chemie. Quelle & Meyer Verlag Heidelberg
- 76 Finetti, M. und Himmelrath, A. (1999). Der Sündenfall. Betrug und Fälschung in der deutschen Wissenschaft, 33-61. Dr. Josef Raabe Verlag Bonn
- 77 Fischer, Emil und Bergmann, Max (1906). Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine I. Julius Springer Verlag Berlin
- 78 Fischer, Emil und Bergmann, Max (1909). Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente I. Julius Springer Verlag Berlin
- 79 Fox, S.W. and Foster, J.F. (1957). Introduction to Protein Chemistry John Wiley & Sons New York
- 80 Franque, O. von (1923) Lehrbuch der Geburtshilfe; hrsg. von Stoeckel, W., 2. Auflg. Gustav Fischer Verlag Jena
- 81 Frewer, A. (2000). Medizin und Moral in der Weimarer Republik und im Nationalsozialismus. Die Zeitschrift "Ethik" unter Emil Abderhalden. Campus-Verlag Frankfurt u. New York

- 82 Gabathuler, J. (1991). Emil Abderhalden – Sein Leben und Werk. Abderhalden-Vereinigung/ Ribaux AG. Wattwil SG und St. Gallen
- 83 Gausemeier, B. (2003). "Rassenhygienische Radikalisierung und kollegiales Konsens" in "Die Verbindung nach Auschwitz; Biowissenschaften und Menschenversuche an Kaiser-Wilhelm-Instituten" Sachse, C., Hrsg), 176–201. Wallstein Verlag Göttingen
- 84 Grassmann, W., Flaschenträger, B. u. Lehnartz, E. et al. (1951). "Enzyme" in "Physiologische Chemie" Band I, 981-1245. Springer Verlag Berlin, Göttingen
- 85 Green, J. R. (1901). Die Enzyme. Paul Parey Verlag Berlin
- 86 Hammarsten, O. (1914). Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 8. Auflg. J. F. Bergmann Verlag Wiesbaden
- 87 Hanson, H. (1977). Emil Abderhalden (1877 – 1950). Nova Acta Leopoldina NF **36** (Nr. **198**), 257-275
- 88 Harden, Arthur (1923). Alcoholic fermentation. Longmanns & Green London
- 89 Heilmeyer, L. (1933). Medizinische Spektrophotometrie. Gustav Fischer Verlag Jena
- 90 Heilner, E. (1907). Über die Wirkung großer Mengen artfremden Blutes im Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan. Z. Biol. **50**, 26-37
- 91 Hermann, G. (1942). Studien über die Einwirkung von ultravioletten und Röntgenstrahlen auf den Menschen mittels der A.R. Fermentforschung **16**, 81-94
- 92 Hertwig, R. von (1902(5)). Wesen und Bedeutung der Befruchtung. Bayr. Akad. Wissensch., Sitzungsbericht, 57-73
- 93 Hillmann, G. (1943). Über die Fluoreszenzreaktion des o-Diacetylbenzol mit Eiweiß und Eiweißabbauprodukten und ihre Anwendung auf die Abderhalden'sche Abwehrfermentreaktion. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. **277**, 222–232
- 94 Höber, R. (1922). Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. 5. Auflg. Wilhelm Engelmann Verlag Leipzig
- 95 Hoffmann-Ostenhof, O. (1954). Enzymologie. Springer-Verlag Wien
- 96 Hofmeister, F. (1890). Über die Darstellung von krystallisiertem Eialbumin Hoppe- Seylers Z. Physiol. Chem. **14**, 165–174

- 97 Jaschke, R. von (1935). Lehrbuch der Geburtshilfe. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin
- 98 Kaasch, M. (2000). Sensation, Irrtum, Betrug? - Emil Abderhalden und die Geschichte der Abwehrfermente. *Acta historica Leopoldina* **36**, 145-210
- 99 Kaasch, M. und Kaasch, J. (1995). Wissenschaftler und Leopoldina-Präsident im Dritten Reich: Emil Abderhalden und die Auseinandersetzung mit dem Nationalsozialismus. *Acta Historica Leopoldina* **22**, 213 - 250
- 100 Kanzow, U. und Schulten, H. (1957). Untersuchungen zur Zellulärtherapie. 1.Mittlg.: Über den Wert der Abderhaldenschen Abwehrfermentreaktion für die Praxis. *Die Medizinische* **13**, 447-450
- 101 Kaube, J. (2005). Unter Kollegen. Was lehren die Fälschungen von Professor Protsch? *Frankfurter Allgem. Zeitung* 19.02.2005 und Editorial, "Dreißig Jahre lang Fakten manipuliert". *Frankfurter Allgemeine Zeitung* 18.02.2005
- 102 Kessler, S. und Martin, G.J. (1958). The Abderhalden Reaction. A Review of the Literature on the Defense Proteinases (Abwehrfermente). *Exp. Med. and Surg.* **16**, 190-212
- 103 Kjeldahl, J.G. (1883). Neue Methode zur Bestimmung des Stickstoffs in organischen Körpern. *Z. Analyt. Chem.* **22**, 366–382,
- 104 Koch, R. (1890) und (1891). Weitere Mitteilung über ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Dtsch. Med. Wschr.* **16**, 1029–1032 und **17**, 57–58
- 105 Kollath, W. (1937). Grundlagen, Methoden und Ziele der Hygiene. S. Hirzel Verlag Leipzig
- 106 Kretschmer, E. (1941). Chemische Wege der Konstitutionsforschung und ihre klinische Auswirkungen. *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie* **19**, 1-8
- 107 Kretschmer, E. (1944), (1967). Körperbau und Charakter. 17./18. u. 25. Auflg. Springer Verlag Berlin-Heidelberg
- 108 Lampé, A.E. (1913). Zur Technik der Bearbeitung der Organe für das Abderhaldensche Dialysierverfahren. *Münch. Med. Wschr.* **60**, 2831-2832
- 109 Lampé, A.E. und Papazolu, L. (1913). Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden und Kranken. Studien über die Spezifität der Abwehrfermente. *Münch. Med. Wschr.* **60**, 1423–1425

- 110 Landsteiner, K. (1901). Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wiener klin. Wschr. **14**, 1132-1134
- 111 Lehnartz, F. (1959). Einführung in die Chemische Physiologie. 11.Auflg. Springer Verlag Berlin Göttingen etc.
- 112 Lembeck, F. und Giere, W. (1968). Otto Loewi. Ein Lebensbild in Dokumenten. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
- 113 Leuthardt, F. (1952). Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 10. Auflg. W. de Gruyter Verlag Berlin
- 114 Lindemann, J. (1999). Emil Abderhaldens Abwehrfermente. Naturw. Rdsch. **52**, 92-94
- 115 Loewe, F. (1926). „Spektroskopische Methoden des Mediziners“ in Handb. d. biol. Arbeitsmeth. (Abderhalden, E., Hrsg.). Abt. II, Teil 2, 1431-1536. Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien
- 116 Loewe, F. (1954). Optische Messungen der Chemikers und Mediziners. 6. Auflg. Theodor Steinkopff Verlag Dresden u. Leipzig
- 117 Loewi, O. (1902). Über Eiweißsynthese im Thierkörper. Arch. Exp. Path. Pharmak. **48**, 305-330
- 118 Mall, G. (1948). "Serologie, Abwehrfermente, Abderhaldensche Reaktion" in Naturforschung u. Medizin in Deutschland 1939–1946. Band **83**, 32-43. Dietrich Verlag Wiesbaden
- 119 Mall, G. (1948). Bericht über die A.R- Arbeitstagung vom 6. u. 7. November 1947 in Tübingen. Zeitschr. f. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschung **2**, 47-48
- 120 Mall, G. und Winkler, W. (1942). Die klinische Bedeutung unseres quantitativen Abwehrfermenttitrationsverfahrens. Münch. Med. Wschr. **89**, 717-720
- 121 McCoy, R.H., Meyer, C.E. and Rose, W.C. (1935). Feeding Experiments with Mixtures of Highly Purified Amino Acids. VIII. Isolation and Identification of a New Essential Amino Acid. J. Biol. Chem. **112**, 283-302
- 122 Meister, A. (1957), (1965). Biochemistry of the Amino acids. Academic. 1. , 2. Aufl. Press New York
- 123 Merten, R. (1942). Ein Beitrag zur Frage der Spezifität der Abwehrproteinasen die nach einer Röntgenbestrahlung im Harn beim Menschen und beim Versuchstier (Kaninchen) gefunden werden. Fermentforschung **16**, 359-370

- 124 Metschnikoff, I. I. (1900). L' état actuel de la question de l'immunité dans les maladies infectieuses. Rev. générale Sci. pures et appliquées **14**, 1210-1218
- 125 Meyenn, Karl von (Hrsg.) (1996/7). Die großen Physiker, Band 1 u. 2. C.H. Beck Verlag München
- 126 Michaelis, L. und Lagermarck, L. von (1914). Die Abderhaldensche. Schwangerschaftsdiagnose. Dtsch. Med. Wschr. **40**, 316-319 u. 429
- 127 Michaelis, L. und Menten, M. (1913). Die Kinetik der Invertinwirkung. Biochem. Z. **49**, 333–369
- 128 Minkowski, O. (1893). Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Vogel Verlag Leipzig
- 129 Monod, J. (1942). Recherches sur la croissance des cultures bactériennes Hermann et Cie Paris
- 130 Monod, J. (1959). Biosynthese eines Enzyms: Information, Induktion, Repression. Angew. Chemie **71**, 685–691
- 131 Morgan, T.H. (1910). Chromosomes and Heredity. Amer. Natural. **44**, 449-496
- 132 Müller- Esterl, W. (2004). Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg
- 133 Müller, R. (1950). Medizinische Mikrobiologie. 4. Aufl. Urban & Schwarzenberg München u. Berlin
- 134 Nature Editorial (2002). The stars who fell to Earth. Nature **42**, 728-729 und Editorial, Publish, and be damned ... Nature **419**, 772-776
- 135 Oppenheimer, C. (1903). Die Fermente und ihre Wirkungen. F.C.W. Vogel Verlag Leipzig
- 136 Oppenheimer, C. (1915). Stoffwechselfermente. Friedrich Vieweg & Sohn Braunschweig
- 137 Ostwald, W. (1902). Über Katalyse. Wilhelm Engelmann Verlag Leipzig
- 138 Perrin, J. B. (1905). Mēcanisme de l'electrisation de contact et solutions colloïdales. J. chim. Phys. **3**, 50-110
- 139 Poggendorff, J.C. (1956 ff.). Biographisch-Literarisches Handwörterbuch der exakten Naturwissenschaften. Band 6-8. Akademie-Verlag Berlin

- 140 Pregl, F. und Crinis, M. de (1919). Über den Nachweis von Abwehrfermenten in kleinsten Serummengen (Mikro Abderhalden-Reaktion). *Fermentforschung* **2**, 58 –73
- 141 Prigge, R. (1937). Fehlerrechnung bei biologischen Messungen. *Die Naturwiss.* **25**, 169–170
- 142 Prinzing, F. (1924). „Methoden der medizinischen Statistik“ in *Handb. d. biol. Arbeitsmeth.* (Abderhalden, E. Hrsg), Abt. V, Teil 2, 517–568. Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien
- 143 Prinzing, F. (1931). *Handbuch der medizinischen Statistik*; 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag Jena
- 144 Reehinger, C.J.T. (1893). Untersuchungen über die Grenzen der Teilbarkeit im Pflanzenreiche. *Verh. Zool. – Bot. Ges. Wien*, 310–334
- 145 Röhmann, F. (1908). *Biochemie. Ein Lehrbuch für Mediziner, Zoologen und Botaniker*. 1. Aufl. Julius Springer Verlag Berlin
- 146 Rubner, Max. (1902). *Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung*. Deuticke Verlag Leipzig
- 147 Ruhemann, S., Triketohydrindene Hydrate. (1911). *J. Chem. Soc. (London)* **99**, 792–800
- 148 Sackmann, W. (1981). Ein Beitrag zur Biographie, insbesondere der letzten Lebensjahre von Emil Abderhalden (1877 – 1950). *Gesnerus* **38**, 215-224
- 149 Schlimpert, H. und Hendry, J., Erfahrungen mit der Abderhaldenschen (1913). Schwangerschaftsreaktion (Dialysierverfahren und Ninhydrinreaktion). *Münch. Med. Wschr.* **60**, 1402
- 150 Schlüter, O. (1952). Abderhalden und die „Leopoldina“. *Nova Acta Leopoldina NF* **14** (Nr. **103**) 147-154
- 151 Schoen, E. (1977). Das soziale Wirken Abderhaldens. *Nova Acta Leopoldina, NF* **36**, 178-189
- 152 Schreier, Wolfgang (Hrsg.) (1991). *Geschichte der Physik*. 3. Aufl. GNT Verlag Diepholz
- 153 Schroeder, W.A. (1968). *The Primary Structure of Proteins*. Harper & Row New York
- 154 Simonyi, Karoly (2001). *Kulturgeschichte der Physik*. 3. Aufl. Verlag Harri Deutsch Frankfurt

- 155 Skramlik, E. von (1952). Abderhalden als Forscher. Nova Acta Leopoldina NF **14** (Nr. **103**) 155-177
- 156 Sørensen, S.P.L. (1909). Enzymstudien II: Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionen- Konzentration bei enzymatischen Prozessen, Biochem. Z. **21**, 131-304
- 157 Spallanzani, L. (1785). Versuche über das Verdauungsgeschäft. Dyk Verlag Leipzig
- 158 Spemann, H. (1901). Entwicklungsphysiologische Untersuchungen am Tritonei I. Arch. Entwicklungsgesch. **12**, 224-264
- 159 Starling, E.H. (1905). On the chemical correlation of the functions of the body. Lancet **83**, 339-341
- 160 Takamine, J. (1902). The isolation of the active principle of the suprarenal gland. J. Gen. Physiol (London) **27**, XXIX
- 161 Trunk, A. (2004) "Rassenforschung und Biochemie" in "Adolf Butenandt und die Kaiser-Wilhelm Gesellschaft" (Schieder, W., Trunk, A.: Hrsg). 247–285, Wallstein Verlag Göttingen
- 162 Tschermak-Seysenegg, E. von: (1900). Über künstliche Kreuzung bei Pisum Ber. Dt. Bot. Ges. **18**, 232-239
- 163 Vogt, O. (1903). Zur anatomischen Gliederung des Cortex cerebri J. Psychol. u. Neurol. **2**, 160-180
- 164 Vries, Hugo de(1900). Das Spaltungsgesetz der Bastarde; vorläufige Mitteilung. Ber. Dt. Bot. Ges. **18**, 83-90
- 165 Warburg, O., Christian W. und Griese, A. (1935). Wasserstoff-übertragendes Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise. Biochem. Z. **282**, 157-145
- 166 Wassermann, A. P. von, Neisser, A. und Bruck, C. (1906). Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Dtsch. Med. Wschr. **32**, 745-746
- 167 Wezler, K. (1950). Nachruf auf Emil Abderhalden. Akademie d. Wissensch. u. Lit. in Mainz; Jahrb. 147-152
- 168 Wezler, K. (1951). Schriftenverzeichnis von Emil Abderhalden. Akademie der Wissensch. u. Lit. in Mainz, Jahrb. 163-224
- 169 Wieland, Th. and Bodanszky, M. (1991). A Brief History of Peptide Chemistry. Springer-Verlag Berlin
- 170 Williams, P. F. and Pearce, R. M. (1913). Abderhaldens Biological Test for Pregnancy. Surg., Gynec. and Obstetr. **16**, 411–418

- 171 Wolfe, G. (1996). Emil Abderhalden: His Contribution to the Nutritional Biochemistry of Proteins. *J. Nutr.* **126**, 794-799

13 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. August W. Holldorf für die Vergabe des Themas und für seine Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Meiner Frau Nika danke ich für ihre Geduld während der Anfertigung der Arbeit und für zahlreiche Hilfen bei der Fertigstellung des Manuskriptes.

14 Lebenslauf

Mir Taher Fattahi, geb. 22.01.1962 in Teheran- Iran

Schulbildung

1968-74	Grundschule Daneshfarda Teheran
1974-81	Gymnasium Ershad Teheran
1981	Allgemeine Hochschulreife mit Auszeichnung

Studienkolleg

1983-85	Studienkolleg der Ruhr- Universität Bochum
---------	--

Hochschulbildung

1985-98	Studium der Humanmedizin Ruhr- Univ. Bochum
1992	Physikum
1995	1. Staatsexamen
1997	2. Staatsexamen
1998	3. Staatsexamen
2001	Approbation

Arzt im Praktikum

08.06.1998-31.10.1998	Neurologie und Internistische Geriatrie, Elisabeth Krankenhaus Recklinghausen
01.11.1998-30.11.1999	Neurologie, Neurologische Klinik Ev. Krankenhaus Hattingen

Assistenzarzt

01.12.1999-30.06.2002	Neurologie, Neurologische Klinik Ev. Krankenhaus Hattingen
01.07.2002-31.07.2003	Psychiatrie und Geronto- Psychiatrie, Augusta- Kranken-Anstalt Bochum- Linden
01.08.2003- 30.11.2003	Neurologie, Neurologische Reha- Klinik Bad Camberg
01.12.2003- 22.05.2005	Neurologie, Neurologische Klinik Ev. Krankenhaus Hattingen
01.06.2005- bis dato	Psychiatrie und Psychotherapie Elisabeth-Krankenhaus Gelsenkirchen

Facharztanerkennung für das Gebiet „Neurologie“

20.11.2004	Ärztammer Westfalen- Lippe
------------	----------------------------