

Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie

ULRIKE MOLL, HOLGER REPP UND FLORIAN DREYER

Die Arzneitherapie ist gegenwärtig die wichtigste Säule zur Bekämpfung von Krankheiten und gehört für viele Menschen zum alltäglichen Leben. Kaum vorstellbar, dass die Arzneimittellehre am Anfang des 19. Jahrhunderts noch von Mythen und Überlieferungen beherrscht wurde. In dieser Zeit erschien es geradezu revolutionär, dass erstmals Philipp Friedrich Wilhelm Vogt (1786–1861) an der Hessischen Ludoviciana-Universität Gießen Unterricht in Pharmakodynamik, der Wirkung von Arzneistoffen im Organismus, erteilte. In seinem 1821 erschienenen Lehrbuch (Band 2 erschien 1823) ging Philipp Vogt erstmals auf die „Beobachtung und reine wahrhafte Erfahrung“ ein und machte damit den ersten Ansatz zu einer experimentell orientierten Pharmakologie. 22 Jahre später wurde Philipp Phoebus (1804–1880) zum Professor der Medizin und Pharmakologie in Gießen berufen, wo er 1844 das erste „Pharmakologische Institut“ (im Wesentlichen eine Sammlung) in Deutschland gründete und bis zu seinem Ausscheiden 1867 leitete. Sein Nachfolger Rudolf Buchheim (1820–1879) richtete nach seiner Ernennung zum ordentlichen Professor für Pharmakologie und Diätetik im gleichen Jahr zunächst in seiner Wohnung (!) ein Pharmakologisches Institut ein und begann als erster Pharmakologe, experimentell zu arbeiten.

Zu jener Zeit bestand das Pharmakologische Institut aus einem Auditorium, einem Laboratorium und einem Sammlungsraum. Die Forschungen Rudolf Buchheims über die Mechanismen der Arzneimittelwirkungen stellten die Arzneimittellehre auf eine naturwissenschaftliche Grundlage, wodurch die Pharmakologie zu einer neuen und eigenständigen

Fachrichtung der Medizin wurde. Zu Recht gilt Rudolf Buchheim deshalb als Begründer der experimentellen Pharmakologie.

Zur jüngeren Geschichte der Gießener Pharmakologie gehört auch, dass während des 2. Weltkriegs das damals in der Gaffkystrasse 9 ansässige Institut am 6. Dezember 1944 infolge eines Bombenangriffs völlig nieder brannte. Der Direktor des Instituts, Fritz Hildebrandt (1887–1961), dessen Wohnung nur wenige Tage später von Bomben zerstört wurde, war gezwungen, nach Kriegsende am Kerckhoff-Institut in Bad Nauheim weiterzuforschen, da in Gießen keine geeigneten Räumlichkeiten zur Verfügung standen.

Nach der Emeritierung von Fritz Hildebrandt 1957, holte sein Nachfolger Werner Grab (1903–1965) die Pharmakologie wieder nach Gießen zurück. Mit der Neugründung der Justus-Liebig-Universität 1957 entstand auch das neue Pharmakologische Institut, und zwar an der Ecke Friedrichstrasse/Rudolf-Buchheim-Strasse auf den Grundmauern der ehemaligen Kinderklinik. In der Zeit des Wiederaufbaus war allerdings der Forschungsbetrieb kaum aufrechtzuerhalten. Als 1960 die ersten Labore wieder in Betrieb genommen werden konnten, holte Werner Grab, selbst sehr mit Prüfungen, Vorlesungen und Vorträgen beschäftigt, Maximilian Frimmer als Oberassistenten für die experimentelle Forschung an das Pharmakologische Institut. Nicht zuletzt durch die von Maximilian („Max“) Frimmer eingeworbenen Mittel konnten notwendige Geräte beschafft werden, so dass der Forschungsbetrieb der Gießener Pharmakologie einen Aufschwung erlebte. Als Werner Grab schwer erkrankte, übernahm Max



Abb. 1: Rudolf Buchheim



Abb. 2: Maximilian „Max“ Frimmer, aufgenommen im Jahre 1985.

Frimmer die Vorlesungen in Pharmakologie und Toxikologie für Mediziner und Veterinärmediziner. Durch den frühen Tod von Werner Grab im Jahre 1965 wurde Max Frimmer, der seit 1964 Lehrstuhlinhaber des neu gegründeten Instituts für Pharmakologie und Toxikologie des Fachbereichs Veterinärmedizin war, zum kommissarischen Leiter des Pharmakologischen Instituts ernannt.

Im Rahmen seiner Forschungen über die Wirkungsweise des Phalloidins, eines Mykotoxins des Grünen Knollenblätterpilzes, das auf Menschen und einige Tiere bereits in geringer Dosis tödlich wirkt, fand Frimmer heraus, dass dieses Gift seine Wirkung nicht über Rezeptoren, sondern über Transporter vermittelt. Eine Gastprofessur erhielt er 1973 an der Universität Montreal, die ihm die Claude-Bernard-Medaille verlieh. Für seine wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der Entzündungsforschung wurde er mit dem Dr.-Fritz-Merck-Preis ausgezeichnet. Maximilian Frimmer verstarb im September 2005.

1966 wurde Ernst Richard Habermann (1926–2001) Direktor des Pharmakologischen Instituts. Er leitete das Institut 27 Jahre lang bis zu seiner Emeritierung im Jahre 1993.

Mehrere Rufe an andere Universitäten lehnte er ab. Während der langen Zeit seines Wirkens in Gießen prägte er unter anderem als Dekan die Struktur und als begeisterter Lehrer das akademische Pro-

fil des Fachbereichs Medizin. Seine intensive Forschungstätigkeit beeinflusste Generationen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie von Doktorantinnen und Doktoranden nachhaltig.

1970 zog das Pharmakologische Institut in das Mehrzweckinstitut (MZI) an der Ecke Frankfurter Strasse/Schubertstrasse um. Nicht zuletzt aufgrund der Initiative Ernst Habermanns wurde das Pharmakologische Institut neun Jahre später, anlässlich des 100. Todestages von Rudolf Buchheim, dem Begründer der experimentellen Pharmakologie, in Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie umbenannt.

Im Zentrum des Forschungsinteresses von Ernst Habermann standen zunächst die natürlich vorkommenden Gifte. Er entdeckte die beiden Toxinkomponenten des Klapperschlangengifts und entschlüsselte deren Wirkungsmechanismus. Er charakterisierte drei hochspezifisch wirkende Peptide des Gifts der Honigbiene und benannte sie als Apamin, Mellitin und MCD (mast cell degranulating)-Peptid.

Sehr nachhaltig forschte Ernst Habermann auf dem Gebiet der bakteriellen Neurotoxine, dem Tetanustoxin und dem Botulinumtoxin. Das Tetanustoxin, das von *Clostridium tetani* gebildet wird, ist Auslöser des Wundstarrkrampfs (Tetanus), einer Erkrankung des Nervensystems mit Muskelkrämpfen und Lähmungen. In Deutschland führt diese Erkrankung in einem Viertel aller Fälle zum Tode, da es keine Therapie gegen das aktive Tetanustoxin gibt. Durch kleine Wunden dringt das Bakterium ein, vermehrt sich und setzt Toxine frei, die über die Blut-

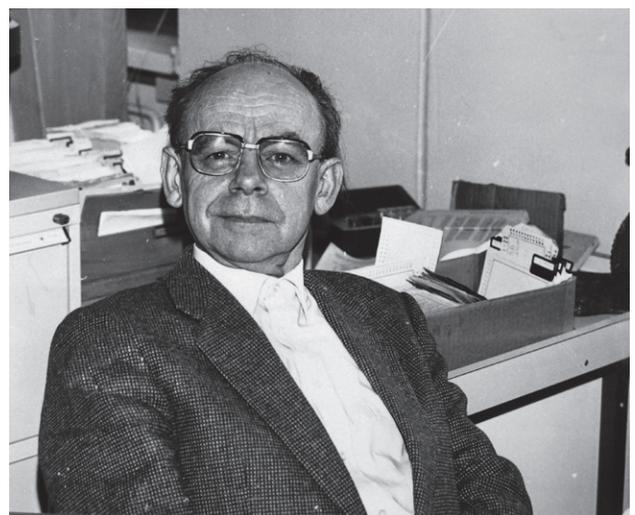


Abb. 3: Ernst Habermann, aufgenommen im Jahre 1983.

bahn in das Gehirn gelangen. Nachdem es Ernst Habermann als Erstem gelungen war, radioaktiv markiertes Tetanustoxin herzustellen, wies er nach, wie das Toxinmolekül die Blut-Hirn-Schranke überwindet, indem es von den peripheren motorischen Nervenfasern in die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks gelangt. Entsprechendes konnte er für das strukturell ähnlich aufgebaute Botulinumtoxin nachweisen. Das von *Clostridium botulinum* gebildete Botulinumtoxin, auch Botox genannt, ist das potenteste bekannte Gift und ruft Nerven- und Muskellähmungen hervor. In früheren Zeiten als Verursacher von oftmals tödlichen Lebensmittelvergiftungen gefürchtet, wird Botulinumtoxin mittlerweile therapeutisch gegen Erkrankungen mit pathologisch erhöhter Muskelaktivität eingesetzt. Heute ist Botox allerdings als „Faltenkiller“ am bekanntesten und hat bereits einigen Millionen Menschen zumindest kurzfristig zu jüngerem Aussehen verholfen.

Entscheidend für die Erforschung der Neurotoxine war auch Ernst Habermanns Entdeckung der in allen Clostridientoxinen immer wiederkehrenden „leichten Kette“ aus Aminosäuren, die charakteristisch ist für Zink-abhängige Proteasen. So bewies er die enzymatische Wirkung des Tetanus- und Botulinumneurotoxins und leitete damit die Erforschung des Exocytoseapparates in die Wege, der die Transmitter - Freisetzung in den Nervenzellen gewährleistet.

Als langjähriger Vorsitzender der Arzneimittelkommission vertrat er beispielhaft die Grundsätze einer rationalen Arzneitherapie. Sein fruchtbares Interesse galt auch medizinethischen und wissenschaftsethischen Fragen und als Vorsitzender der Ethik-Kommission unseres Fachbereichs schuf er Normen von prägender Wirkung.

An dieser Stelle sei nun auch ein Exkurs zu seiner „literarischen Nebentätigkeit“ gestattet, wie Ernst Habermann diese Passion selbst gerne bezeichnete. Dass diese Nebentätigkeit sehr ertragreich war, demonstrieren *Die Apokryphen des Ernst Habermann*. In diesem Sammelband wurde 1994 eine große Zahl seiner Schriften von den ehemaligen Doktoranden Gudrun Ahnert-Hilger und Hans Bigalke zusammengetragen, ebenso wie im Band *Essays statt Assays, Literarische Grenzgänge eines Biowissenschaftlers*, der von Ernst Habermann 1998 im Selbstverlag

veröffentlicht wurde und eine Reihe seiner Manuskripte, Vorträge und Notizen enthält.

Nachfolgender Vers entstand im Nachgang seiner Rede *Goethe – ein Proto-Pharmakologe?* im Februar 2000 aus Anlass eines runden Geburtstags von Florian Dreyer:

Zueignung

Pharmakologie, soweit man blickt,
hab ich aus Goethe's Faust gespickt.
Der Dieb freut sich ganz unverhohlen,
wenn er verschenkt, was er gestohlen.
Herr Goethe nehmen Sie's nicht krumm:
Der Faust war nie Ihr Eigentum!
Ein Autor, der ihn plagiiert,
darob nicht seinen Ruf verliert.
Auch wenn das Opus bald verschwindet:
Es machte Spass! Und das verbindet.

Herzlichst Ernst

Dass Ernst Habermann nicht nur Toxine erklären konnte, zeigt auch folgende Begebenheit, die sich Ende der sechziger Jahre zugetragen haben soll und einst im Gießener Anzeiger Veröffentlichung fand. Bei der Enthüllung eines Betonbaus am unteren Ende der Frankfurter Straße habe sich ein Passant derartig über dieses „Monstrum“ erregt, dass Habermann ihm entgegnete „Ei, was willst du dann, das sieht doch aus wie ein Elefanten-Klo...“. Am nächsten Tag hing auf ein Betttuch gepinselt eben diese spontane Äußerung an dem Bauwerk. Ernst Habermann konnte sich das nur so erklären, dass jemand seinen Kommentar „zu dem großen grauen Ding mit Löchern für größere Hinterteile“ sogleich öffentlich gemacht hatte.

*Ja, man sagt, der Ernst sei es gewesen,
Der den Zweck vom Selterstor erkannt.
So hat er wohl diese schöne Brücke
Einfach Elefantenklo genannt.*

(Strophe aus „Der Habermann Song“ von Markus Schopf anlässlich des 70. Geburtstages von Ernst Habermann)

Ernst Habermann verstarb am 22. Januar 2001 im Alter von 74 Jahren.

Von 1993 bis 1996 wurde das Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie von Walter Rosenthal (geb. 1954) geleitet. Er forschte auf dem Gebiet des antidiuretischen Hormons Vasopressin. Mit seinen Forschungen charakterisierte er den menschlichen Vasopressin-V2-Rezeptor und entschlüsselte dessen Struktur und Funktion bei Patienten mit Diabetes insipidus. 1996 verließ Walter Rosenthal leider das Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie, um die Leitung des Forschungsinstituts für Molekulare Pharmakologie in Berlin zu übernehmen.

Florian Dreyer (geb. 1940), der bereits seit 1979 als Universitätsprofessor am Rudolf-Buchheim-Institut tätig war, übernahm die Leitung des Instituts für die Jahre 1996 bis 2000. Seine Arbeitsgruppe erforschte Struktur und elektrochemische Signalübertragung der motorischen Endplatte, der Verbindungsstelle zwischen motorischer Nervenzelle und Muskelzelle. Die Forschungen Ernst Habermanns auf dem Gebiet der bakteriellen Neurotoxine fortführend, untersuchte er den Wirkungsmechanismus von Tetanustoxin und Botulinumtoxin auf periphere und zentrale Transmittersysteme und auf die Sekretionsmechanismen in chromaffinen Zellen. Die spezifische Blockade von Kaliumkanälen durch Schlangentoxine (z. B. *Dendrotoxin* aus dem Gift der Grünen Mamba) in motorischen Nervenfasern und Nervenendigungen wurde von der Arbeitsgruppe um Florian Dreyer unter immunhistochemischen, elektrophysiologischen und biochemischen Aspekten untersucht. Es folgten Forschungen zur Modulation von Kaliumkanälen durch Mitogene und Onkogenprodukte und der Porenbildung durch bakterielle Toxine und virale Proteine in biologischen Membranen. Vom 1. Januar 2001 bis 30. September 2006 war Florian Dreyer auch Studiendekan des Fachbereichs Medizin.

Geschäftsführender Direktor des Rudolf-Buchheim-Instituts für Pharmakologie von 2000 bis Januar 2005 war Harald Schmidt (geb. 1959). Mit Schwerpunkt auf pathologischen Vorgängen bei Herz-Kreislaufkrankungen und deren therapeutischer Beeinflussung forschte die Arbeitsgruppe Schmidt u. a. auf dem Gebiet der Regulation NO/cGMP-vermittelter Signaltransduktion und den molekularen Mechanismen des oxidativen Stresses. Die erste SPF-Anlage für die Generierung und Haltung transgener



Abb. 4: Ernst Habermann, aufgenommen im Jahre 1988 anlässlich eines Vortrages mit dem Thema „Schopenhauer's Habilitationsvorlesung auf dem neu eingerichteten Lehrstuhl für Alterswissenschaften in Frankfurt“. „Gerne wäre ich schon viel eher ein angesehener Philosoph gewesen, und hätte es lieber gesehen, die Morgenröte des Ruhmes ginge nicht aus der Abendröte des Lebens hervor“.

Tiermodelle an der Universität Gießen wurde 2002 eingeweiht. Im Februar 2005 folgte Harald Schmidt einem Ruf an das Pharmakologische Institut der Monash University, Melbourne, Australien.

Ab 1. Februar 2005 übernahm Florian Dreyer wiederum die Funktion des Geschäftsführenden Direktors des Rudolf-Buchheim-Instituts. Mit seiner Arbeitsgruppe setzte er die Forschungen auf dem Gebiet der Porenbildung durch bakterielle Toxine und virale Proteine fort. Ein weiteres Forschungsprojekt beschäftigte sich mit Ribonukleasen, die besonders auf Tumorzellen cytotoxisch wirken und damit Alternativen zu herkömmlichen Chemotherapeutika in der Behandlung von Krebserkrankungen darstellen könnten. Florian Dreyer wurde zum 31. März 2007 offiziell als Universitätsprofessor in den Ruhestand versetzt.

Bis Ende April 2007 fungierte er dann nochmals als kommissarischer Leiter des Instituts.

Im Mai 2007 übernahm Professor Michael Kracht (geb. 1962), der zuvor an der Medizinischen Hochschule Hannover am Pharmakologischen Institut tätig war, als Direktor die Leitung des Rudolf-Buchheim-Instituts. Mit seiner Berufung verstärkt die Universität Gießen den Forschungsschwerpunkt Entzündung und Infektion. Weltweit leiden ca. 10% aller Menschen an chronisch entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn. Erste Medikamente, die die Wirkung von entzündungsauslösenden körpereigenen Botenstoffen wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumor Nekrose Faktor (TNF) blockieren, stehen bereits zur Verfügung. Sie ermöglichen aber keine Heilung und keine spezifische, individualisierte Therapie. Die Arbeitsgruppe von Michael Kracht untersucht daher insbesondere die komplexen intrazellulären Signaltransduktions- und Genexpressionsvorgänge, die durch IL-1 und TNF hervorgerufen werden, mit dem Ziel, neue Angriffspunkte für pharmakologische Therapien zu identifizieren.

Am Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie erhalten Studierende im Rahmen ihrer Doktorarbeit bzw. Diplomarbeit die Möglichkeit, erste Erfahrungen in der Forschungsarbeit zu sammeln. Oftmals unterstützt durch Förderprogramme erlernen sie, wissenschaftliche Fragestellungen zu bearbeiten und ihre Forschungsergebnisse zu veröffentlichen. Auch deutsche wie ausländische Nachwuchswissenschaftler erhalten die Möglichkeit, bereits begonnene Forschungsarbeiten fortzusetzen. Im Rahmen der Hochschulpartnerschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen mit der Uljanov-Lenin-Universität Kazan (Republik Tatarstan, Russland) findet seit 1997 ein regelmäßiger Austausch von Forscherinnen und Forschern zur Bearbeitung gemeinsamer Projekte statt.

Aber nicht allein die Forschungen auf dem Gebiet der Arzneimittellehre bestimmen seit Anfang des 19. Jahrhunderts die Aktivitäten am Gießener Pharmakologischen Institut. Auch der studentische Unterricht ist seither ein zentrales und bedeutendes Aufgabenfeld. Die Vorlesungen zur Human- und Veterinärpharmakologie werden seit 1964 getrennt abgehalten. Mit Einführung der neuen Ärztlichen Approbationsordnung 2002 und deren Umsetzung

zum Wintersemester 2003/04 wuchsen auch die Anforderungen an die Hochschullehrer und Dozenten. Es wurden neue Unterrichtseinheiten geschaffen, die den Lehrumfang vergrößerten. Gegenwärtig werden jedes Jahr etwa 1.200 Studierende der Medizin und Zahnmedizin aus verschiedenen Semestern auf dem Gebiet der Pharmakologie und Toxikologie in Vorlesungen und Seminaren unterrichtet. Pharmakologie wird im vorklinischen sowie im klinischen Abschnitt des Studiengangs der Humanmedizin gelehrt. Im vorklinischen Abschnitt des Studiums wird in interdisziplinären biochemischen Seminaren das Basiswissen der Pharmakodynamik vermittelt.

Im Fach Pharmakologie/Toxikologie werden die Grundlagen der Pharmakologie gelehrt. Neben der Vorlesung Pharmakologie/Toxikologie werden Seminare abgehalten, die den Unterrichtsstoff der Vorlesung ebenso wie das Wissen auf speziellen Gebieten wie Neuropharmakologie, Kardiovaskuläres System und Drogen vertiefen. Seit über 30 Jahren wird jedes Semester ein Praktikum in Industrie und Universität angeboten. In Kooperation mit der Firma Sanofi/Aventis (ehem. Hoechst AG) in Frankfurt am Main erhalten die Studierenden während dieses Praktikums einen Einblick in die experimentelle Pharmakologie sowie in die Forschungsarbeit und Arzneimittelentwicklung eines großen pharmazeutischen Unternehmens. Ein weiteres Praktikum vermittelt den Studierenden die Grundlagen auf dem Gebiet der experimentellen pulmonalen Pharmakologie.

Im Querschnittsbereich 9 „Klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie“ erlernen die Studierenden die Anwendung von Arzneistoffen als Therapie bei verschiedenen Erkrankungen. Als interdisziplinäre Unterrichtseinheit werden diese Vorlesungen bereits seit 30 Jahren unter Mitwirkung von Ärztinnen und Ärzten aus Klinik und Praxis durchgeführt. In pharmakotherapeutischen Seminaren intensivieren die Studierenden unmittelbar vor ihrem Praktischen Jahr ihre Ausbildung durch gemeinsames Erarbeiten von Arzneytherapien zu ausgewählten Erkrankungen. Die Vorlesungen der Pharmakologie für Studierende der Zahnheilkunde schließlich vermitteln Kenntnisse in der allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie, der Pharmakotherapie sowie der Arzneiverordnungslehre.



Abb. 5: Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Rudolf-Buchheim-Instituts im Januar 2007 v. l. Baris Ünver, Prof. Dr. Florian Dreyer, Dr. Holger Repp, Dr. Knut Beuerlein, Petra Kronich, Dr. Andreas Koschinski, Dr. Sven Wind, Beate Dickopf, Anke Bennert, Heike Schubert, Dr. Bettina Andersen, Zübeyde Pamukci, Dr. Dr. Reginald Matejec, Christiane Zibuschka, Ulrike Moll, Dina Yarullina, Irene Pfeiff, Helmut Müller, Marie Zitzlaff, Dr. Thomas Eucker.

In dem Biomedizinischen Forschungszentrum, das in den nächsten Jahren an der Ecke Aulweg/ Schubertstrasse errichtet wird, wird das Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie den zehnten Standort seit seiner Gründung erhalten. Dort werden klinische Forschergruppen wie auch Forschergruppen medizinischer und veterinärmedizinischer Institute zusammenarbeiten. Modernste Labore bis hin zu Hörsälen und Seminarräumen schaffen dort beste Voraussetzungen, den Standort der Medizin in Gießen in Forschung und Lehre weiterhin zu fördern und zu stärken.

LITERATUR:

Frimmer, M.: Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität (1964–1987), in: Philippu, A. (Hg.), Geschichte und Wirken der pharmakologischen, klinisch-pharmakologischen und toxikologischen Institute im deutschsprachigen Raum, Innsbruck 2004, 232–236.

Habermann, E.: Das „Elefantenklo“ – eine Notiz im Gießener Anzeiger, in: Habermann, E. R. (Hg.), Essays statt Assays. Literarische Grenzgänge eines Biowissenschaftlers, Gießen 1998 (Selbstverlag), 51.

Habermann, E.: Schopenhauer's Habilitationsvorlesung auf dem neu eingerichteten Lehrstuhl für Alterswissenschaften in Frankfurt, in: Ahnert-Hilger, G. und Bigalke, H. (Hg.), Die Apokryphen des Ernst Habermann, Gießen 1994 (Selbstverlag), 21–27.

Petzinger, E., Ziegler, K.: Prof. Dr. Max Frimmer in memoriam, in: Biospektrum 1/06, 2006, 77.

Schmidt, H., Dreyer, F., Benedum, J.: Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie, Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Erstes Pharmakologisches Institut in Deutschland und Wiege der Experimentellen Pharmakologie: in: Philippu, A. (Hg.), Geschichte und Wirken der pharmakologischen, klinisch-pharmakologischen und toxikologischen Institute im deutschsprachigen Raum, Innsbruck 2004, 225–231.