

**D**er Anblick des Neugeborenen war erschreckend: Ein riesiger Blutschwamm bedeckte große Teile seines Gesichts. Zwar sind Blutschwämme, sogenannte Hämangiome, nur gutartige Gefäßtumoren und meist harmlos, doch für einen so extremen Fall gab es kaum Behandlungsmöglichkeiten. Der Säugling erhielt ein Mittel gegen Entzündungen, das oft starke Nebenwirkungen auslöst. Trotz dieser riskanten Therapie wuchs die Geschwulst weiter und begann auf die Luftröhre zu drücken. Als das Kind zwei Monate alt war, diagnostizierten die Ärzte der Klinik in Bordeaux ein weiteres Problem: Herzschwäche. Dagegen immerhin konnten sie dem kleinen Patienten ein bewährtes, gut verträgliches Mittel geben, den Betablocker Propranolol.

Bereits am Tag nach der ersten Verabreichung beobachteten die Mediziner Außergewöhnliches: Die Geschwulst änderte ihre Farbe von intensivem Rot zu Violett und wurde weicher. In den folgenden Tagen begann der Schwamm vor den Augen der Ärzte dahinzuschmelzen. Schon nach sechs Monaten war er fast völlig verschwunden – das entzündungshemmende Mittel hatten die Ärzte da längst abgesetzt.

Hatte der simple Betablocker einen Tumor besiegt, dem ein viel belastenderes Medikament nichts anhaben konnte? Die Mediziner erprobten die Behandlungsmethode bei zehn weiteren Kindern und erzielten ähnliche Erfolge. Das war zwar noch kein Wirksamkeitsbeweis, doch die Ergebnisse stimmten hoffnungsvoll. 2008 wurden sie im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

Die Zufallsentdeckung der französischen Ärzte ist seither eine wichtige Behandlungsalternative bei großen Blutschwämmen. Zwar wurde Propranolol für diese Anwendung noch immer nicht offiziell zugelassen, und man weiß auch gar nicht, warum es gegen die Tumoren wirkt. Doch die Ergebnisse sind so überzeugend, dass der Betablocker auch an deutschen Kliniken eingesetzt wird. Die Universitätsklinik Heidelberg hat bereits 250 Kinder auf diese Weise therapiert. Ernste Nebenwirkungen sind bislang nicht aufgetreten.

#### Seltam: Das Herz bleibt schwach, aber die Erektionen werden stärker

Der Fall ist nur ein Beispiel. Viele Entdeckungen in der Medizin sind dem Zufall zu verdanken – selbst heute noch. Dabei glaubte man in den vergangenen Jahrzehnten, die Zeit der absichtslosen Entdeckungen sei vorbei, die Zukunft der Arzneimittelentwicklung liege im zielgerichteten Design von Wirkstoffen.

In der Tat hatten Molekularbiologie und Genetik neue Einblicke in die Mechanismen der Krankheitsentstehung ermöglicht. Nun hoffte die Pharmaindustrie auf Medikamenten nach dem Prinzip: ein Gen, ein Patent, ein Produkt. »Mechanistischer Molekülglaube« ist das aus Sicht des Bremer Pharmakologen Bernd Mühlbauer. »Man weiß, was man braucht, auf der Ebene der Biophysikologie ist das auch nachvollziehbar, aber praktisch tut sich nichts.« Mühlbauer, Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, ist davon überzeugt, dass Forschungserfolge immer auch Zufall sind: »Die Entwicklung wirklich innovativer Wirkstoffe lässt sich in der Regel nicht planen.«

Der Markt gibt ihm recht. Echte Innovationen sind seit Mitte der achtziger Jahre selten geworden. Internationale Experten schätzen, dass von den 20 Wirkstoffen, die im Durchschnitt pro Jahr neu angeboten werden, nur einer einen wirklichen Fortschritt für die Patienten bringt. Zu oft setzt die Pharmaindustrie auf planbare Erfolge, zum Beispiel sogenannte *Me-too*-Präparate – Varianten erfolgreicher Medikamente mit fast identischer Zusammensetzung. »Wir brauchen aber nicht den 20. Betablocker oder den 17. Calcium-Antagonisten«, sagt Mühlbauer, »wir brauchen Wissenschaftler mit Beobachtungsgabe, Fähigkeit zum Querdenken und langem Atem.«

Von eigenwilligen Köpfen hat die Medizin seit jeher profitiert. Ende des 18. Jahrhunderts fiel dem britischen Arzt Edward Jenner auf, dass Melkerinnen zwar häufig an Kuhpocken litten, jedoch nicht an den viel gefährlicheren Menschenpocken erkrankten. Bestand da ein Zusammenhang? 1796 wagte Jenner ein Experiment, das nach heutigen Maßstäben ein unzulässiger Menschenversuch war. Er infizierte den achtjährigen Sohn seines Gärtners mit dem Erreger der Kuhpocken, indem er seine Haut ritzte und die Wunde mit dem Sekret einer erkrankten Melkerin bestrich. Tatsächlich erkrankte der Junge an der harmlosen Infektion. Als er genesen war, folgte der riskantere Teil des Experiments. Jenner infizierte den Jungen auf die gleiche Weise mit Menschenpocken. Doch das Kind blieb verschont, sein Körper hatte offensichtlich bereits eine Abwehr gegen das Virus aufgebaut. Die Pockenschutzimpfung war erfunden.

Eine andere bahnbrechende medizinische Entdeckung gelang einem Physiker: An der

Universität Würzburg untersuchte Wilhelm Conrad Röntgen 1895 den Transport elektrischer Ladungen in Gasen, als ihm eine damals noch unerforschte Strahlenart auffiel. Röntgen hatte in einer mit Edelgas gefüllten Röhre bei Unterdruck hohe Spannung erzeugt, sodass ein Strahl aufleuchtete. Dieses Phänomen war damals bereits als Kathodenstrahl bekannt und wurde auch von anderen Physikern untersucht. Röntgen bemerkte jedoch etwas Neues: Wenn er den Strahl zum Leuchten brachte, schimmerte auch ein Leuchtschirm einige Meter von der Röhre entfernt. Der Effekt zeigte sich selbst dann noch, als er die Röhre mit schwarzem Papier umwickelte. Andere hätten den Effekt vielleicht ignoriert – Röntgen aber verbrachte die folgenden Wochen damit, ihn zu erforschen. Er stellte fest, dass die unbekannteren Strahlen Materie und sogar die Körperhülle durchdringen konnten. Er hatte die (später nach ihm benannten) Röntgenstrahlen entdeckt.

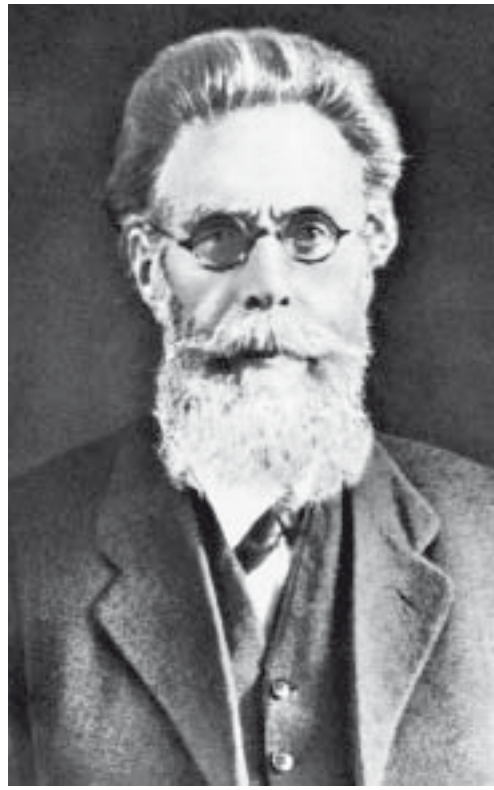
Mitunter öffnet ein missglücktes Laborexperiment den Blick für etwas Neues. Das berühmteste Beispiel stammt aus London: 1928 untersuchte der schottische Bakteriologe Alexander Fleming in seinem Labor Staphylokokken, Krankheitserreger, die zum Beispiel Lungenentzündungen hervorrufen. Eine von

mehreren Proben war mit Pilzsporen verunreinigt. Als Fleming sie wegwerfen wollte, fiel ihm auf, dass überall dort, wo sich der Pilz ausgebreitet hatte, keine Bakterien zu finden waren. Er züchtete den Pilz in Kultur und fand heraus, dass er ein Gift produzierte, das eine Vielzahl von Krankheitserregern tötete: Streptokokken, Meningokokken und das Diphtheriebakterium. Fleming nannte die Substanz Penicillin, nach dem Pilz *Penicillium notatum*, von dem sie stammte. Als er seine Forschungsergebnisse 1929 im *British Journal of Experimental Pathology* veröffentlichte, erwähnte er den möglichen therapeutischen Nutzen seiner Entdeckung. Es verging allerdings noch mehr als ein Jahrzehnt, bis Penicillin in größeren Mengen produziert wurde – für Soldaten im Zweiten Weltkrieg.

Mediziner benutzen, wenn sie über Zufallsentdeckungen sprechen, den Begriff Serendipität. Er ist aus einem orientalischen Märchen abgeleitet: Die drei Prinzen von Serendip – ein alter Name für Sri Lanka – entdecken auf ihren Reisen mit viel Glück und Wagemut ständig Dinge, nach denen sie gar nicht gesucht haben. In der Medizin neue Erkenntnisse zu gewinnen ist allerdings eine komplizierte Sache. »Was wirklich neu ist, ist definitionsgemäß nicht vorhersehbar, es kann also auch nur begrenzt herbeigeführt werden«, schreibt Hans-Jörg Rheinberger, Direktor des Berliner Max-Planck-Instituts für Wissenschaftsgeschichte, in der *Neuen Zürcher Zeitung*. »Das Grundproblem besteht darin, dass man nicht genau weiß, was man nicht weiß.« Mit dem Experiment schaffe sich der Forscher eine Struktur, die es erlaube, »in diesem Zustand des Nichtwissens um das Nichtwissen handlungsfähig zu werden.«

Mitunter führen Experimente selbst dann auf die richtige Spur, wenn sie unter falschen Annahmen durchgeführt werden. Das zeigt die Geschichte des Lithiums, das vielen Experten noch heute als das beste Medikament gegen bipolare Störungen gilt. Bei den erkrankten Patienten wechseln sich Phasen manischer Hochstimmung und tiefster Depression ab. Lithium verhilft etwa einem Drittel dieser Patienten zu einem weitgehend normalen Leben. Dabei handelt es sich um eine simple Verbindung: das Salz eines Alkalimetalls. Der australische Psychiater John Cade entdeckte die therapeutische Wirkung bei Psychiatriepatienten in den vierziger Jahren. Cade vertrat eine aus heutiger Sicht merkwürdige Theorie: Er war davon überzeugt, dass bipolare Störungen auf einer Vergiftung durch körpereigene Substanzen beruhen und diese im Harn erkrankter Patienten enthalten seien.

Cade überprüfte seine These, indem er Meerschweinchen den konzentrierten Urin von Patienten und von Gesunden spritzte.



Wilhelm Conrad Röntgen – für seine Strahlen-Entdeckung erhielt er 1901 den Nobelpreis für Physik

## Prof. Dr. med. Zufall

Vom Pockenschutz bis zu Viagra: Viele Entdeckungen der Medizingeschichte gelangen völlig absichtslos

VON MARTINA KELLER



Verdorbene Proben: Alexander Fleming fiel 1928 die heilsame Wirkung des Pilzes *Penicillium notatum* auf



Eine zufällige Beobachtung machte Edward Jenner um 1800 zum Vater der Pockenschutzimpfung

Der Urin der Patienten erwies sich als besonders giftig. Cade nahm daraufhin an, dass Harnstoff, der Hauptbestandteil des Urins, für die Giftwirkung verantwortlich sei, allerdings war die Harnstoffkonzentration im Urin der Patienten nicht höher als im Urin der gesunden Probanden. Cade vermutete deshalb, ein weiterer Bestandteil des Urins, die Harnsäure, könne einen verschlimmernden Effekt haben und wögen sich bei Erkrankten in höherer Konzentration vorfinden.

Als er nun die Giftigkeit von Harnstoff in Kombination mit Harnsäure testen wollte, stand er vor dem Problem, dass Harnsäure schwer löslich ist. Der Zufall wollte es, dass sich Lithiumurat als das bestlösliche Salz der Harnsäure erwies. Cade spritzte es seinen Meerschweinchen, doch zu seiner Überraschung war die Injektion weit weniger giftig als erwartet. Alle behandelten Tiere überlebten, während ohne Lithiumsalz die Hälfte starb. Daraufhin spritzte er Lithiumcarbonat. Wieder überlebten alle behandelten Meerschweinchen, was ihn auf die Idee brachte, dass Lithium selbst einen schützenden Effekt habe.

Cade injizierte den Meerschweinchen höhere Dosen Lithiumcarbonat und bemerkte, dass sie lethargisch wurden und nicht mehr auf Reize reagierten. Nun war er über-

sogar in ein Sildenafil-Labor ein, um sich den magischen Stoff zu beschaffen.

Pfizer testete daraufhin Sildenafil gegen Erektionsstörungen. Noch in der Erprobungsphase erhielt man Hunderte von Dankesbriefen beglückter Probanden. 1998 wurde Viagra in den USA und Europa zugelassen. Seither bekamen allein in Deutschland mehr als eine Million Männer das Mittel verordnet.

Während Viagra den Pfizer-Forschern quasi in den Schoß fiel, mussten andere Wissenschaftler für ihre Entdeckungen zäh kämpfen. Als die Australier Robin Warren und Barry Marshall 2005 den Medizin-Nobelpreis erhielten, hatten sie ein Vierteljahrhundert Forschung hinter sich und Zeiten, da die beiden für verrückt erklärt wurden.

Die Geschichte begann am 11. Juni 1979. Bei einer Routineuntersuchung im Labor fiel Robin Warren etwas Ungewöhnliches auf: Auf einer Gewebeprobe von einem Magengeschwür entdeckte er eine bläuliche Linie, die »etwas komisch aussah«. Als er die Linie unter stärkerer Vergrößerung anschaute, stellte er fest, dass sie aus Bakterien bestand. Bakterien in Magengewebe? Das galt damals als ausgeschlossen, man glaubte, die Magensäure tötete jeden Erreger ab.

Warren hatte eine einsame Entdeckung gemacht. Während der ersten zwei Jahre nahm nur seine Frau ihn ernst. Sein Chef war nicht mal in der Lage, die bläuliche Linie zu sehen, was Warren anstachelte, ein neues Färbemittel zu finden, das die Bakterien noch deutlicher hervortreten ließ. Er begann außerdem, archivierte Proben von Magengewebe zu sichten. Auf 30 Prozent der Proben fand er das noch unbekannteste Bakterium.

Von den Kollegen konnte Warren nicht viel Unterstützung erwarten, weil seine Erkenntnisse der Schulmeinung widersprachen: »Es war ein Bakterium, von dem sie »wussten«, dass es [dort] nicht existieren konnte, und es löste eine Krankheit aus, von der sie »wussten«, dass sie eine andere Ursache hatte«, erinnert er sich. Man glaubte seinerzeit, dass Magengeschwüre durch Stress ausgelöst würden: »Es war, als hielte man die Erde immer noch für eine Scheibe.«

1981 fand Warren einen Mitstreiter, den jungen Mediziner Barry Marshall, der auf der Suche nach einem wissenschaftlichen Projekt war. Marshall sei der Erste gewesen, der sich ernsthaft für seine Arbeit interessierte, sagt Warren. Der Kollege initiierte eine Studie mit 100 Patienten und entdeckte, dass Bakterieninfektionen häufig mit Magenschleimhautentzündungen und Geschwüren einhergingen. Es gelang Marshall, eine Gewebekultur des Magenbakteriums anzulegen, was nicht einfach war, weil es sehr langsam wuchs. Erst nach zeitaufwendigen Analysen war klar: Es handelte sich um eine noch unbekannteste Bakterienart, sie bekam den Namen *Helicobacter pylori*.

#### Zum Beweis schluckt Marshall frische *Helicobacter*-Bakterien

Die Fachwelt allerdings hielt zunächst an ihren Dogmen fest. Bei einem Treffen der Australischen Gastroenterologischen Gesellschaft durften Warren und Marshall nicht vortragen. Eine Veröffentlichung in der Medizinerzeitschrift *The Lancet* stieß auf inhaltende Skepsis. Denn *Helicobacter pylori* führt nur bei einem Teil der Infizierten zu einem Magengeschwür; die Experten glaubten nicht, dass der Keim die Magenkrankungen tatsächlich verursachte. Da griff Marshall zu einem heroischen Mittel. Im Juli 1984 schluckte er frische *Helicobacter*-Bakterien. In den folgenden Tagen begann sein Bauch zu grummeln, und er musste sich ständig übergeben. Mehr als eine Woche lang war Marshall so krank, dass an Schlaf kaum zu denken war. Dann ließ er dokumentieren, dass er unter einer Magenschleimhautentzündung litt, und kurierte sich mit einem Antibiotikum.

»Zufall nützt nur dem darauf vorbereiteten Experimenten.« Was mit diesem Ausspruch des berühmten französischen Chemikers Louis Pasteur gemeint ist, wissen Warren und Marshall nur zu gut. Aber der Zufall muss auch eine Chance bekommen, sich zu zeigen. Wenn Pharmahersteller ihre Forschungsziele zu eng definierten, immer auf der Suche nach dem schnellen kommerziellen Erfolg, könne das nicht gelingen, sagt der Pharmakologe Mühlbauer. Die Grundlagenforschung sei zu sehr vernachlässigt worden: »Sie gilt als unkalkulierbares Kostenrisiko.« Woher sollen dann aber die dringend benötigten Medikamente für Krankheiten wie Multiple Sklerose, Alzheimer oder Parkinson kommen? Die CEOs von Pharmafirmen denken in Zyklen von vier Jahren, so lange, wie ihre Verträge laufen. Es reiche aber nicht aus, nur Projekte zu fördern, die innerhalb von drei oder vier Jahren Erfolg versprechen, sagt Mühlbauer. »Innovative Forschungsprojekte dauern länger, mitunter zwölf und mehr Jahre.«

Ein guter erster Schritt wäre vermutlich, wenn die Firmen ihre Ressourcen nicht mehr für überflüssige Nachahmer-Medikamente verschleuderten. Und vielleicht sollten sie sich auch einmal mit der Geschichte bedeutender Entdeckungen beschäftigen, mit dem Genie des Zufalls – und wie man es nutzt.



Frühes Röntgenbild, entstanden 1896, ein Jahr nach der allerersten Aufnahme