

Gerhard Domagk und Philipp Klee

Die fruchtbare Zusammenarbeit der Gründungsväter der Medizinisch Naturwissenschaftlichen Gesellschaft

Johannes Köbberling, Wuppertal

Gerhard Domagk, Jahrgang 1895, war als junger Assistent der Pathologie mit seinem Chef, Walter Gross, im Jahr 1925 von Greifswald an die Universität Münster gekommen. Er hat sich dort mit einer Schrift über „Die Vernichtung von Infektionskrankheiten durch das Retikuloendothel und die Entstehung des Amyloids“ habilitiert. In Münster wurden sein ältester Sohn Götz und seine Tochter Hildegard geboren, zwei weitere Söhne kamen später hinzu.

Der damalige Chef der Firma Bayer-AG, Heinrich Hörlein, der früh erkannt hatte, wie wichtig die Erforschung von Zellvorgängen für die Entwicklung möglicher antibakteriell wirksamer Substanzen ist, wurde auf die Arbeiten von Domagk aufmerksam und machte ihm das Angebot, in Elberfeld ein Labor aufzubauen, um dort gezielt antibakteriell wirksame Substanzen zu entwickeln. In den vorangehenden Jahrzehnten war schon eine Vielzahl von Versuchen zur Entwicklung solcher Substanzen durchgeführt worden, die sich alle als unwirksam, z. T. sogar ausgesprochen toxisch erwiesen hatten. Viele Wissenschaftlicher waren inzwischen zu der Überzeugung gekommen, dass wirksame antibakterielle Medikamente nie entdeckt werden würden.

Zu dieser Zeit starben in Deutschland noch jährlich 2000 bis 3000 junge Mütter an Kindbettfieber, meistens hervorgerufen durch eine Infektion mit Streptokokken. Diese Bakteriengruppe, die in den kommenden Jahren Ziel von Domagks Forschung wurde, ist u.a. für Scharlach, rheumatisches Fieber, Herzklappenentzündungen und eine Erysipel genannte Hautinfektion verantwortlich. Streptokokken führen besonders leicht zu Blutvergiftungen und beeinträchtigen die Funktion von Leber, Nieren, Knochenmark und Gehirn. Mit diesem Bakterium hat Domagk Tausende von Mäusen infiziert, um wirksame Substanzen testen zu können. Er hat hierfür ein Mäusemodell entwickelt. Die Tiere wurden mit einem Streptokokkenstamm infiziert, der von einem tödlich verlaufenden Fall einer Streptokokkensepsis eines Menschen stammte. Fast alle so infizierten Tiere sind an einer generellen Sepsis gestorben.

Seit Robert Kochs Zeiten, dem es gelungen war Tuberkelbazillen mit Methylenblau anzu-färben, fragten sich viele Forscher, ob man Krankheitserreger mit Farbstoffen nicht nur gezielt anfärben, sondern auch gezielt abtöten könnte. Auch Paul Ehrlich experimentierte mit Farbstoffen, z.B. Azofarbstoffen und deren Analoga. Der Austausch der Stickstoff-Doppelverbindung im Azofarbstoff durch das giftige Arsen führte zu Salvarsan, dem ersten wirksamen Mittel gegen Syphilis, das aber wegen seiner Toxizität bald aufgegeben wurde. Als Domagk seine Forschung nach antibiotisch wirksamen Verbindungen be-gann, konzentrierte er sich dementsprechend ebenfalls auf Farbstoffe, insbesondere Azofarbstoffe.

Ein Mitarbeiter von Domagk war der Chemiker Josef Klarer, der während seiner Tätigkeit an der Universität München viele neue Substanzen synthetisiert hatte. Er hat für Domagk mehr als 300 Substanzen zur Prüfung auf antibakterielle Eigenschaften hergestellt. Ein roter Farbstoff, der nach seinen Initialen KL 730 benannt war, hatte als Seitenkette ein Sulfonamid. Trotz negativ verlaufender Vorversuche im Reagenzglas hat Domagk weiter im Tierversuch mit dieser Substanz gearbeitet.

Fünf Tage vor Weihnachten des Jahres 1932 hat Domagk zu seiner eigenen Überra-schung beobachtet, dass die infizierten Tiere, die diese Substanz erhalten hatten, über-lebt haben, während alle Kontrolltiere erwartungsgemäß gestorben waren. Er hat die Versuche sofort mehrfach wiederholt und die überlebenden Tiere histologisch unter-sucht, bis er schließlich tatsächlich davon überzeugt war, dass es keine andere Erklä-rung geben konnte, als die, hier eine antibakterielle Substanz entdeckt zu haben. Diese Substanz wurde wegen ihrer blutroten Farbe Prontosil rubrum genannt. Trotz der über-zeugenden Tierexperimente war man aber noch weit entfernt von der ersten Anwendung am Menschen. Zunächst musste geprüft werden, welche Bakterien auf die Substanz an-sprachen. Neben den schon genannten Streptokokken war sie auch gegenüber anderen sog. grampositiven Bakterien wie Pneumokokken und Staphylokokken wirksam. Auf gramnegative Bakterien, - das sind die meisten Darmkeime -, zeigte die Substanz dage-gen keine Wirkung. Die oral aufgenommene Substanz ging schnell ins Blut über, wie man am rotgefärbten Harn und einer Rotfärbung der Haut erkennen konnte. Leider war das ursprüngliche Prontosil aber kaum wasserlöslich, so dass es nicht intravenös injiziert werden konnte. Ein weiterer Chemiker bei Bayer, Fritz Mietzsch, hat dann ein Derivat entwickelt, das sich leicht in Wasser lösen ließ und deshalb für Experimente am Men-schen anwendbar war.

Nur zwei km von den damaligen Bayer Forschungslaboren entfernt befand sich die Elberfelder Klinik, deren internistischer Chefarzt, Philipp Klee, wissenschaftlich sehr interessiert und mit Domagk befreundet war. In dem Buch "Tuberculosis: the greatest story never told" von Frank Ryan (Swift publishers, Bromsgrove, England, 1992), aus dem auch weitere Details für diesen Bericht entnommen sind, findet sich die folgende Charakterisierung von Klee: „Ausgeprägt intellektuelle Stirn, große stechende blaue Augen und weißes Haar, das ihm eine gewissen Ähnlichkeit mit Goethe verlieh. Er hatte das Temperament eines Patriziers, und sein gesamtes Wesen strahlte Autorität aus. Trotz seiner aufrechten Haltung und strengen Selbstkontrolle war er privat ein ausgeprägt sensibler Mensch“. Philipp Klee war im Jahr 1927 von München an die große Klinik für Innere Medizin in Elberfeld berufen worden. Er gehörte zu den angesehensten Internisten seiner Zeit und war im Jahr 1952 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.

Beim Streptokokkus handelt es sich um ein hoch aggressives Bakterium, das eine ganze Reihe von Giften bildet, die in das umgebende Gewebe oder ins Blut abgegeben werden und damit viele Abwehrmechanismen zerstören. Vor der Entdeckung von Prontosil hatten Ärzte eine solche Angst vor dem Bakterium, dass ein Chirurg, der sich mit diesem Bakterium am Finger infiziert und die typischen Zeichen einer beginnenden Blutvergiftung beobachtet hat, sich sofort den Finger amputieren ließ.

Im Jahre 1933 wurde ein 18-jähriges Mädchen Namens Heidi in der Klinik von Klee in Elberfeld, dem späteren Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum, aufgenommen, die an einer von den Mandeln ausgehenden septischen Infektion litt. Sehr schnell wurden Streptokokken als Auslöser nachgewiesen. Innerhalb eines Tages stieg ihre Körpertemperatur auf 40 °C an, und die Leukozyten erreichten Werte von 26.000. Im Gewebe hinter den Tonsillen machte sich ein großer Abszess breit, der geöffnet werden musste, wodurch zunächst eine Besserung eintrat. Zehn Tage später wurde Heidi wieder schwerkrank, bekam Schüttelfröste, entwickelte eine Jugularvenenthrombose sowie eine akute Nephritis mit Anurie. Klee wusste, dass dieses Mädchen sterben würde. In dieser Situation, in der nichts zu verlieren war, verabreichte er Prontosil intravenös. Innerhalb von 24 Stunden ging die Temperatur zurück, und die Nieren begannen wieder zu arbeiten. Nach vier Wochen konnte das Mädchen geheilt entlassen werden. Für die Ärzte der damaligen Zeit musste eine solche Heilung wie ein Wunder wirken. Es handelte sich um den weltweit ersten Fall der Heilung einer systemischen bakteriellen Infektion mit einem Antibiotikum.

Bevor der skeptische und eher zurückhaltende Klee mit dieser neuen Therapie an die Öffentlichkeit ging, begann er die Substanz an weiteren Patienten mit sehr unterschiedlichen Infektionen zu testen. Viele Erkrankungen, für die bis dahin keine Heilung denkbar war, ließen sich mit Prontosil behandeln, u. a. eine akute Tonsillitis, Abszesse oder septische Aborte. Auch der Hautarzt am Elberfelder Klinikum, Schreus, setzte Prontosil mit gutem Erfolg beim Erysipel ein. Bald stellte sich heraus, dass mit Prontosil auch erstmals eine Behandlung des akuten rheumatischen Fiebers möglich war, und Scharlach-Epidemien sollten bald ihren drohenden Charakter verlieren. Besonders wichtig war, dass auch Herzklappenentzündungen, medizinisch als sog. Endokarditis lenta bezeichnet, sich mit Prontosil behandeln ließen.

Vierzehn Monate nach der Entdeckung der Wirksamkeit von Prontosil, am 15. Februar 1935, hat Domagk den ersten Bericht über diese Substanz unter dem Titel „Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektion“ in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift publiziert (Band 1935/I, S. 250). Im selben Heft hat Klee zusammen mit einem Assistenzarzt eine klinische Ergänzungsarbeit mit dem Titel „Prontosil bei Streptokokken-Erkrankungen“ publiziert (S.253). Beide Arbeiten wurden in der Festschrift zum 125-jährigen Jubiläum des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums nachgedruckt. Schon in der ersten nur zwei Seiten umfassenden Arbeit berichtete Klee über ein breites Spektrum behandelter Infektionen. Er schrieb: „Wir verwenden das Prontosil bei schweren Anginen, peritonsillären Abszessen, peritonsillärer Thrombophlebitis und Lymphadenitis, Jugularvenenthrombose, bei septischem Abort, septischer Perimetritis, bei Erysipel, bei Endocarditis akuta und ulcerosa, Sepsis lenta, bei akuter und chronischer Polyarthrit.“

Die Methodik der klinischen Arzneimittelforschung, die Klee bei seinen Studien zum Prontosil und auch später beim Neoteben zu Grunde gelegt hat, entspricht weitgehend den heute noch gültigen Standards bei dieser Forschung. Die Prinzipien der klinischen Forschung im engen Verbund von Grundlagenwissenschaft und Klinik waren und sind Grundideen der Medizinisch Naturwissenschaftlichen Gesellschaft.

Zu Ehren von Philipp Klee und seinen Pionierleistungen auf dem Gebiet der klinischen Pharmakologie wurde das Wuppertaler Institut für klinische Pharmakologie nach ihm benannt, ebenso ein jährlich zu vergebender Preis der Medizinisch Naturwissenschaftlichen Gesellschaft für eine klinisch-pharmakologische Forschungsarbeit.

Leider haben aber zunächst nur wenige Ärzte die Mitteilungen von Domagk und Klee ernst genommen. Den damals verbreiteten und häufig mit Zynismus verbundenen Zwei-

fel hat ein amerikanischer Arzt mit der folgenden Geschichte anschaulich geschildert. Im Mai 1935, also vier Monate nach Klees Publikation, wurde eine junge Frau mit schwerer Blutvergiftung durch Streptokokken im New Yorker City Hospital aufgenommen. Sie wurde mit den damals üblichen wirkungslosen Substanzen behandelt, erwartungsgemäß ohne Effekt. Nachdem sich ihr Zustand immer weiter verschlechterte, und sie offensichtlich vom Tod bedroht war, hat ihre Familie darauf bestanden, dass sie mit der neuen deutschen Substanz behandelt werden solle. Die Ärzte, die ganz offen nicht an die Wirksamkeit glaubten, gaben ihr Prontosil mit der Bemerkung, dass man ja sonst nichts Besseres tun könne. Die Patientin wurde gesund, aber die Ärzte blieben dabei, dass nicht die neue Substanz ihr Leben gerettet haben könne. Natürlich waren auch sie über den Ausgang erfreut, aber vor allem waren sie glücklich darüber, dass diese, wie sie meinten, zufällige Kombination von Ereignissen an einem Universitätsklinikum mit hohem wissenschaftlich Standard stattgefunden hat. Wörtlich schrieben sie, „ist es nicht ein Glück, dass dies hier im New York City Hospital vorgekommen ist, und nicht irgendwo in einem kleinen Provinzkrankenhaus, wo man dann vielleicht glauben würde, dass es der deutsche Farbstoff war, der sie geheilt hat“.

Im November 1935, wenige Monate nach der Erstpublikation, rutschte die sechsjährige Tochter Domagks, Hildegard, im Spiel das häusliche Treppengeländer herunter und verletzte sich dabei durch einen Splitter im Muskel zwischen Daumen und Zeigefinger. Die Wunde infizierte sich mit dem bösen Streptokokkus, und die Blutvergiftungszeichen zeigten sich bereits am Arm. Es kam zu Drüenschwellungen, und Hildegard wurde notfallmäßig in der Klinik aufgenommen. Die übliche Therapie in der damaligen Zeit bestand in chirurgischer Wundöffnung. Das arme Kind musste 14 solcher Operationen über sich ergehen lassen. Nach einer Woche zeigten sich trotzdem dick vereiterte Drüsen, und die Temperatur stieg weiter deutlich an. Der behandelnde Chirurg empfahl die Amputation des Armes, um das Leben zu retten. Domagk widersprach, gab stattdessen Prontosil und innerhalb von zwei Tagen hatte sich die Temperatur normalisiert. Das Kind konnte ohne Amputation geheilt werden.

Wie schon erwähnt, gehörte auch das Kindbettfieber zu den gefürchteten Streptokokken-Infektionen. Durch die Mitte des 19. Jahrhunderts von Semmelweis eingeführte Desinfektion erkrankten zwar weniger Frauen, aber für eine trotzdem infizierte junge Mutter waren auch im Jahre 1936 die Heilungschancen nicht besser als Hundert Jahre zuvor. Der Londoner Gynäkologe Leonard Colebrook hatte Versuche mit Salvarsan angestellt, aber von den 28 so behandelnden Patientinnen sind 17 gestorben. Mit wenig Enthusias-

mus hat er 1936 die ersten Versuche mit Prontosil unternommen. In seiner ersten Serie wurden 38 Patientinnen behandelt, von denen nur drei starben, 35 überlebten. Er hat die Substanz dann bei 26 weiteren Frauen in einem früheren Erkrankungsstadium eingesetzt, und alle Patientinnen überlebten. Langsam haben sich die Erfahrungen von Klee und Domagk in Europa durchgesetzt.

Schon einige Zeit vor der Entdeckung der Prontosil-Wirkung hatte Alexander Fleming die antibakterielle Wirkung seiner Schimmelpilze entdeckt. Er hatte aber Schwierigkeiten, genügend reine Extrakte für eine Anwendung am Menschen herzustellen. Insgesamt herrschte eine merkwürdige Zurückhaltung in der Weiterentwicklung oder Vermarktung. Im Jahr 1936 erlitt ein Mitarbeiter Flemings, Ronald Hare, eine Blutvergiftung nach einer Fingerverletzung. Ähnlich wie bei Domagks Tochter entwickelte sich daraus ein schweres Krankheitsbild. Colebrook, der ja beim Kindbettfieber so gute Erfahrungen gemacht hatte, gab ihm jetzt Prontosil. Als Fleming seinen Mitarbeiter im Krankenhaus besuchte, war er erschrocken über die rote Verfärbung der Haut des, wie er meinte, sterbenden Patienten, und forderte deshalb Hares Ehefrau zu Gebeten auf. Nachdem der Patient gesund wurde, war Fleming natürlich sehr beeindruckt, und diese Erlebnisse führten zu einer Revitalisierung der Bemühungen um Penicillin. Später hat sich Fleming einmal so geäußert: „Ohne Domagk keine Sulfonamide, ohne Sulfonamide kein Penicillin“.

Domagk selbst hat immer wieder hervorgehoben, dass seine Entdeckung das Ergebnis einer Teamarbeit war, an der insbesondere die Chemiker Klarer und Mietzsch sowie seine verschiedenen Medizinerfreunde, vor allem der Kliniker Klee, beteiligt waren. Trotzdem wurde allein Domagk von der Presse bald zum großen Helden erhoben, und er wurde mit Dankeschreiben von Patienten aus der ganzen Welt überhäuft. Während Domagk Tausende von Dankesbriefen erhielt, erhielten Klarer und Mietzsch nicht einen einzigen. Dass dies zu inneren Spannungen führen musste, liegt auf der Hand. Erst viele Jahre später sollten diese aber auch offen ausbrechen.

Auch in Amerika hatte sich ein dramatischer Wandel ereignet. Der Sohn von Franklin D. Roosevelt hatte im Dezember 1936 eine ernste Streptokokken-Infektion erlitten, aus der sich eine Blutvergiftung entwickelt hatte. Seine Mutter und seine Verlobte saßen die ganze Zeit am Bett des Sterbenden, bis schließlich doch die Entscheidung zum Einsatz von Prontosil fiel. Nach einer schnellen Gesundung des jungen Roosevelt schrieb die New York Times im Dezember 1936 über dieses Ereignis mit folgenden Worten: „Obwohl die Ärzte selbst nicht gerade enthusiastisch wirkten, hat dies doch dazu geführt, dass die

neugierigen Ärzte zur Bibliothek liefern und sich über Domagk und seine Chemikalie informieren“.

Ausgehend von der Beobachtung, dass Prontosil im Reagenzglas keine antibakterielle Wirkung hat, hatten französische Forscher um Ernest Fourneau Ende 1935 geschlossen, dass Prontosil im Körper eine Aktivierung erfahren muss. Sie fanden heraus, dass das Molekül zwischen zwei Stickstoffatomen aufgebrochen wird. Das dabei entstehende Stoffwechselprodukt, Sulfanilamid, wirkt genauso aktiv gegen Streptokokken wie das Prontosil selbst. Bereits im Jahr 1909 hatte ein Wiener Chemiker im Rahmen seiner Doktorarbeit das Sulfanilamid beschrieben, und die Firma Bayer hatte schon seit dieser Zeit ein Patent für diese Substanz, die im Rahmen der Farbstoffindustrie bereits tonnenweise fabriziert worden war. Jetzt kamen Gerüchte auf, Bayer habe diese Tatsachen bewusst verschleiert, da der Patentschutz abgelaufen war, und man deshalb lieber das „neue“ patentgeschützte Medikament Prontosil, eigentlich nur ein sog. Prodrug, auf den Markt bringen wollte. Der Verdacht wurde erst viel später ausgeräumt. Ein Wissenschaftler aus der französischen Forschergruppe, Daniel Bovet, selbst ein Nobelpreisträger, hat im Jahr 1988 nach sorgfältiger Analyse der monatlichen Berichte von Mietzsch und Klarer und des Log Buches von Domagk, in denen nirgends ein Sulfonamid erwähnt wurde, geschrieben, man könne nun sicher sein, dass die Elberfelder Forscher erst durch die französischen Kollegen auf den Zusammenhang aufmerksam gemacht wurden.

Auf der Basis des Sulfanilamids wurden viele weitere Sulfonamide entwickelt. Eine Modifikation führte zu einem noch wirksameren Sulfonamid, dem Sulfamethoxazol, das in einer Kombination mit einer anderen Substanz bis heute als Antibiotikum im Gebrauch ist. Die Beobachtung von Unterzuckerungszuständen bei der Einnahme des Antibiotikums Loranyl, einer Weiterentwicklung aus der Gruppe der Sulfonamide, führte zu der Entdeckung der Sulfonylharnstoffe, den ersten oral wirksamen Medikamenten zur Behandlung des Diabetes mellitus, die auch bis heute im Gebrauch sind.

Domagk wurde für die Entdeckung des Prontosils international gefeiert und zu Kongressvorträgen in der ganzen Welt aufgefordert. Im Oktober 1939 wurde Domagk in der Nacht von einem Telefonanruf geweckt, und man kündigte ihm ein eiliges Telegramm an. Hierin wurde ihm mit knappen Worten mitgeteilt, dass er den Nobelpreis für Medizin erhalten solle. Man würde normalerweise annehmen, dass ganz Deutschland jetzt stolz auf diese Auszeichnung ist, aber dies passte den Herrschenden nicht ins Konzept. Möglicherweise hat die humanitäre und pazifistische Grundhaltung von Domagk eine Rolle gespielt hat.

Die Nazis verbreiteten gezielt Gerüchte, dass die Ergebnisse geschönt seien und auf Quacksalberei beruhten. Domagk wurde nach Berlin zitiert, und man demonstrierte ihm den Fall eines Patienten der nach Gabe von Prontosil an Tuberkulose gestorben war. Domagk, der zwar inzwischen intensive Forschungsarbeiten zur Entwicklung antituberkulotisch wirksamer Substanzen aufgenommen hatte, hatte aber nie postuliert, dass Prontosil zur Behandlung einer Tuberkulose eingesetzt werden könne.

Es gab aber noch einen anderen Grund, weshalb die Nazis alles andere als glücklich über den zugesprochenen Nobelpreis waren. Bekanntlich hatte im Jahr 1935 der Pazifist Karl von Ossietzky, der zu dieser Zeit im Konzentrationslager bei Papenburg inhaftiert war, den Nobelpreis für Frieden erhalten, was Hitler in Rage gebracht hatte. Als Domagk den Nobelpreis erhielt, war Ossietzky zwar bereits verstorben, aber die Nazis hatten beschlossen, dass nie wieder ein deutscher Bürger den Nobelpreis entgegennehmen dürfe. Im Wissen um dieses Risiko hat sich das Nobelpreiskomitee trotzdem einstimmig für Domagk entschieden.

Vorsichtshalber hat Domagk zunächst außer dem Direktor von Bayer und dem Kanzler seiner Universität in Münster niemandem von dem Nobelpreis berichtet. Der Vizepräsident des Nobelpreiskomitees hat intensive Versuche unternommen, die deutsche Regierung zu überreden, von den strengen Regeln abzuweichen, und hat sogar einen persönlichen Brief an Hermann Göring geschickt. Der deutsche Botschafter in Schweden erhielt aber die Anweisung, das Nobelpreiskomitee darüber zu informieren, dass die Vergabe unerwünscht sei.

Lange ließ sich der Vorgang nicht geheim halten, insbesondere weil Bayer von amerikanischen Kooperationspartnern Gratulationen erhielt. Dies führte schließlich dazu, dass am 17. November die Gestapo bei Domagk auftauchte, sein Haus durchsuchte und ihn selbst durch bewaffnete Soldaten gefangen nahm. Während seines Arrests waren weder er noch andere über den Grund der Verhaftung informiert. Eines Tages fragte ein mit der Reinigung der Zelle beauftragte Wärter ihn, weshalb er denn dort sei. Domagk antwortete, dass er dies nicht genau wisse, aber es könnte damit zusammenhängen, dass er den Nobelpreis erhalten habe. Daraufhin hat sich der Wärter an die Stirn gefasst und gesagt „der Mann ist verrückt“. Bei den späteren Verhören kam aber tatsächlich heraus, dass die Verhaftung mit dem Nobelpreis zu tun hatte. Der Hauptvorwurf gegen Domagk lautete, dass er zu höflich gegenüber den Schweden gewesen sei.

Schließlich wurde Domagk ohne weitere Erklärungen entlassen, aber er fühlte sich außerordentlich unwohl und begab sich zu Klee zu einem gründlichen medizinischen Check up, wobei allerdings keine körperlichen Probleme festgestellt wurden. Einige Tage später sollte Domagk in Berlin einen lang geplanten Fortbildungsvortrag halten. Am Bahnhof Potsdam wurde er über Lautsprecher aufgefordert zum Ausgang zu kommen, wo er von einem Gestapooffizier erwartet wurde, der ihm mitteilte, dass er den Vortrag nicht halten dürfe. Domagk verfiel in Depressionen und konnte sich bei der Arbeit nicht mehr konzentrieren. Besonders belastete ihn, dass seine wissenschaftlichen Entdeckungen so wenig Eingang in die Praxis gefunden hatten. Er schrieb persönlich einen Brief an den Generalarzt der Armee, um ihm Prontosil und eine Weiterentwicklung der Substanz, Marfanil, zu empfehlen, das sogar bei Gasbrand wirksam war. Die Armeeärzte haben ihn und seine Entdeckungen aber ignoriert. Erst im Jahre 1942 begann die Armee sich für die neuen Substanzen zu interessieren und im größeren Umfang in den Lazaretten einzusetzen. Das In Amerika in dieser Zeit schon gebräuchliche Penicillin stand den Deutschen nicht zur Verfügung.

Domagk befand sich 1943 zu Vorlesungen in Königsberg, als er erfuhr, dass seine Heimatstadt Elberfeld bombardiert worden war, und 100.000 Menschen innerhalb von 50 Minuten ihre Häuser verloren hatten. Auch Freunde und Bekannte von Domagk waren unter den Opfern, aber seine eigene Familie war verschont geblieben. Spontan hat er sein in Königsberg gewährtes Honorar von 100.000 Reichsmark dem Roten Kreuz zukommen lassen. Glücklicherweise ließen sich die Schäden in den Fabrikgeländen von Bayer reparieren, die verbliebenen Blindgänger wurden entfernt.

In einem 1945 erschienenen Artikel über „10 Jahre Sulfonamid-Therapie“ hat Domagk den Beitrag der Chemiker Klarer und Mietzsch an dem Projekt nach deren Meinung nicht ausreichend gewürdigt, was zu einer schweren Verstimmung führte und schließlich in einer offenen Auseinandersetzung endete. Diese führte sogar dazu, dass der damalige Chef von Bayer, Hörlein, drohte, Domagks Vertrag nicht zu verlängern. Domagk selbst war drauf und dran zu kündigen, auch weil er sich bei seinen Bemühungen um die Entwicklung von Antituberkulotika nicht hinreichend unterstützt fühlte. Schließlich hat man sich aber doch arrangiert, und Domagk blieb bei den Bayerwerken. Ihm wurde versprochen, sich gemeinsam intensiv dem großen Projekt der Tuberkuloseforschung zuzuwenden.

Im Jahr 1947 konnte der schwedische König schließlich den acht Jahre zuvor zuerkannten Nobelpreis für Medizin aushändigen, allerdings ohne die mit dem Preis verbundene Geldsumme, die auf Grund der Stiftungsbestimmungen verfallen war, weil sie nicht innerhalb eines Jahres entgegengenommen worden war.

Während das „Prontosil-Wunder“, für das Gerhard Domagk 1939 den Nobelpreis erhalten hatte, in den Jahren vor dem zweiten Weltkrieg stattfand, ereigneten sich die spannenden Entwicklungen im Zusammenhang mit den ersten Antituberkulotika in den ersten Nachkriegsjahren. Wiederum spielte neben Gerhard Domagk vor allem Philipp Klee eine wichtige Rolle. Nicht zu vergessen ist aber auch die Rolle von Karl Jahnke, damals junger Assistent von Klee, später ebenfalls Chefarzt am Ferdinand Sauerbruch Klinikum.

Domagk hatte in Fortsetzung seiner Arbeiten, die zum Prontosil geführt hatten, bereits kurz vor dem Krieg damit begonnen, auch Substanzen zur Behandlung der Tuberkulose zu entwickeln. Die ersten Versuche mussten mit Beginn des Krieges eingestellt werden, aber schon 1940 hat Domagk in einem Brief an das Bayer-Direktorium vorgeschlagen, die unterbrochenen Forschungen zur Tuberkulose-Therapie wieder aufzunehmen. Er hatte zu diesem Zeitpunkt 2000 Stoffe aus der Sulfonamidgruppe auf eine mögliche anti-tuberkulotische Aktivität überprüft, worunter sich immerhin zwei Substanzen mit einer gewissen Wirkung gegen dieses Bakterium gezeigt hatten. Am 25. November 1941 übergab der Chemiker Behnisch Domagk ein Syntheseprodukt mit dem chemischen Namen Benzaldehyd-Thiosemicarbazon, mit dem tatsächlich im Reagenzglas eine deutliche Wachstumshemmung bei Tuberkelbazillen erzielt werden konnte.

Für größere Untersuchungsreihen, insbesondere klinische Studien, fehlten damals in der Kriegszeit aber die Voraussetzungen. Nur in bescheidenem Umfang konnte Domagk seine Forschungen fortsetzen. Auch die klinische Arbeit von Klee war durch Kriegsereignisse stark behindert, mehrere Gebäude der Klinik waren zerstört. Persönlich war Klee wegen seines bis 1944 erfolgreichen Eintretens für seine jüdische Ehefrau starken Pressionen ausgesetzt. Sein Gehalt wurde ihm gestrichen, und er konnte nur noch über Privatpatienten Geld verdienen. Assistenzärzte standen kaum zur Verfügung. Insgesamt stagnierte also kriegsbedingt die weitere Entwicklung dieses für die Menschheit extrem wichtigen Therapeutikums über einen Zeitraum von mehreren Jahren.

In die Zeit nach 1943 fiel die Entwicklung eines anderen für Tuberkulose wirksamen Präparates in Amerika, nämlich Streptomycin. Bei Patienten mit einer Hauttuberkulose fanden sich nach Gabe von Streptomycin fast wundersame Heilungen, und sogar Patienten

mit einer tuberkulösen Sepsis oder einer tuberkulösen Meningitis konnten dramatisch gebessert werden. Die großen Hoffnungen in dieses Präparat wurden jedoch bald enttäuscht, weil sich sehr schnell Resistenzen entwickelten. Patienten mit chronischer Tuberkuloseerkrankung, das sind fast alle Patienten mit Lungentuberkulose, ließen sich wegen dieser Resistenzentwicklung kaum behandeln. Hinzu kommt, dass Streptomycin mit einer sehr ernsthaften Nebenwirkung behaftet ist, nämlich mit einer bleibenden Schwerhörigkeit, die bei längerer Anwendung fast regelmäßig auftritt. Außerdem war das Präparat in der Herstellung so teuer, dass es kaum für die Therapie von Tuberkulose-Patienten zur Verfügung stand.

Ebenfalls etwa zur selben Zeit, nämlich in den letzten Kriegsjahren, wurde in Schweden ein weiteres Mittel gegen die Tuberkulose entwickelt, Paraaminosalicylsäure, also ein Abkömmling von Aspirin. Auch dieses sog. PAS war als Monopräparat wenig zur Therapie geeignet, in der Kombination mit Streptomycin konnten aber relativ gut Heilerfolge erzielt werden. Beide Substanzen waren in den Kriegsjahren und auch noch mehrere Jahre nach dem Krieg in Deutschland nicht verfügbar.

Im Oktober 1945 haben die britischen Besatzungsmächte den Forschungslaboren in Elberfeld die Wiederaufnahme ihrer Arbeit gestattet. Man hat sich aber das Recht vorbehalten, über sämtliche Forschungsergebnisse informiert zu werden. Nach Domagks Worten war Bayer in dieser Zeit eine freie Informationsbörse für fremde Chemiker. Trotzdem hat sich Domagk unverzüglich an die Wiederaufnahme seiner Arbeiten zu Thiosemicarbon gemacht, nicht zuletzt weil in dieser Zeit die Tuberkulose als gesundheitliche Bedrohung an erster Stelle stand.

Die Prävalenz an Tuberkulosekranken hatte sich zwischen 1937 und 1947 verdreifacht. In Wuppertal war jeder 50. Bürger tuberkulosekrank. Allein im Jahr 1946 sind 600 Wuppertaler an Tuberkulose erkrankt. Viele von Ihnen starben, und die Toten konnten häufig zwei Wochen lang nicht beerdigt werden, weil Holz für die Särge fehlte. Im Ferdinand Sauerbruch Klinikum konnte Klee mit der Welle der Tuberkulosepatienten kaum noch fertig werden. Karl Jahnke hat damals geschrieben „die Behandlung war so ineffektiv, dass Tuberkulose die gefürchtetste Krankheit überhaupt wurde. Jeder, der davon betroffen war, war zutiefst verängstigt. Für die Kranken war die Situation so hoffnungslos, wie in den dunkelsten Zeiten des 19. Jahrhunderts.“

Man erinnerte sich jetzt an die Thiosemicarbonate, unter denen sich immerhin drei wirksame Substanzen fanden. Das Präparat mit der Bezeichnung TB1, das später den Na-

men Conteben erhielt, erwies sich als am hoffnungsvollsten. Schon 1946 war Domagk so sehr von der Wirksamkeit von TB1 überzeugt, dass mit den ersten klinischen Versuchen bei Patienten begonnen werden konnte. Die besten Anfangserfolge wurden bei einer heute kaum noch bekannten Sonderform der Tuberkulose, dem sog. Lupus vulgaris, gemacht, bei dem es zu zerstörenden Ulzerationen vorwiegend im Gesicht kommt.

In den Jahren ab 1947 wurden in der von Domagk und Klee gegründeten und heute noch existierenden Medizinisch-naturwissenschaftlichen Gesellschaft in Wuppertal mehrere Symposien zum Thiosemicarbazon veranstaltet, bei denen sich die Forscher der Firma Bayer mit den Klinikern um Klee ausgetauscht haben. Klee hatte immer noch Bedenken gegenüber einer Anwendung am Menschen, vor allem im Hinblick auf eine mögliche Knochenmarksschädigung. Er wusste, dass Einzelfallberichte wenig hilfreich sind, dass vielmehr größere Behandlungsserien durchgeführt werden müssten. Zunächst haben Klee und seine vier Assistenten Jahnke, Melzer, Ruhs und Kote intensiv daran gearbeitet, eine optimale Dosierung zur Behandlung der Lungentuberkulose zu finden.

1948 wurden bei einer Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin in Düsseldorf durch Klee erste Ergebnisse vorgetragen, und es wurde berichtet, dass die bisherigen Dosierungen noch weiter verringert werden könnten. Klee hat Domagk darüber informiert, dass nach seiner Meinung mehrere tausend Patienten behandelt werden müssten, bevor man das wirkliche Potential des Medikamentes beurteilen könne, denn bei einer solchen fluktuierenden Erkrankung ist es häufig schwierig, spontane Besserungen von kausal durch ein Medikament hervorgerufenen Besserungen zu unterscheiden. Daher wurden in den Jahren zwischen 1947 und 1949 nicht weniger als 20.000 Patienten mit Conteben behandelt, unter denen ohne Zweifel viele vor einem sicheren Tod bewahrt werden konnten.

Jahnke schrieb später über diese Zeit: „Vor 1948 waren die Tuberkulosestationen außerordentlich depressive Umgebungen. Die Kranken lagen erschöpft, mit Fieber, Luftnot und kaum behandelbarem Husten danieder. Außer der sehr umstrittenen Therapie mittels Pneumothorax hatten die Ärzte als Therapeutikum lediglich Opiate in der Hand. Wenn es zu heftigen Lungenblutungen kam, wurden zweifelhafte Versuche mit blutungshemmenden Medikamenten durchgeführt. Wir wussten genau, dass alles, was wir den Menschen antun konnten, in einer psychologischen Unterstützung bestand. In ihrer Verzweiflung waren die Patienten bereit, alles nur Erdenkliche für obskure Medikamente zu bezahlen. So erinnere ich mich an ein Hexengetränk, das sich aus Hundefett und Sand

aus der Saharawüste zusammensetzte und das von skrupellosen Geschäftsleuten mit dem Versprechen nach Wunderheilung verkauft wurde. Nach den ersten Gaben von Conteben konnten wir die erschreckend hohe Todesrate kontinuierlich fallen sehen. Bei uns in Wuppertal ist zwischen den Jahren 1945 und 1948 die Mortalität auf die Hälfte zurückgegangen“ (gekürzte Übernahme aus einem englischsprachigen Interview).

Dieser Enthusiasmus der Ärzte hatte natürlich auch seinen Preis. Jahnke z. B. hat sich selbst mit Tuberkulose angesteckt, die sich bei ihm in einer Lymphknotentuberkulose am Nacken manifestierte, der sog. Skrofula, einer Manifestation der Tuberkulose, die die meisten Ärzte heute gar nicht mehr kennen. Weil seine Erkrankung wenig Heilungstendenz zeigte, wurde er zusammen mit seiner jungen Ehefrau in ein Sanatorium in die Alpen geschickt. Von den dortigen Ärzten wurde ihm aufgegeben, unbedingt eine direkte Sonneneinstrahlung zu vermeiden, weil die Krankheit sonst wieder aufblühen könnte. Eines Tages hat er sich bei schattigem Wetter zu Fuß zum Nebelhorn aufgemacht, und plötzlich kam eine strahlende Sonne hinter den Wolken hervor. Es gab keine Möglichkeit, sich in einen Schatten zu begeben, so dass er einen heftigen Sonnenbrand erlitt. Von diesem Augenblick an hat seine Tuberkulose eine deutliche Heilungstendenz gezeigt, und innerhalb von Wochen ist sie voll ausgeheilt. Der Bericht über dieses Ereignis endet mit den Worten: „Wenn Du glaubst Du hast die Krankheit verstanden, dann ist sie immer wieder für eine Überraschung gut.“

Im Herbst 1949 wurden zwei amerikanische Bakteriologen nach Deutschland geschickt, um durchgesickerte Berichte über eine Wunderdroge zur Behandlung der Tuberkulose zu untersuchen. Sie haben als erstes Domagk in Elberfeld besucht und sich schnell davon überzeugt, dass die Belege für die Wirksamkeit von Conteben, das außerhalb von Deutschland bis zu diesem Zeitpunkt völlig unbekannt war, recht überzeugend waren. Nach ihrer Rückkehr berichteten sie bei einer Konferenz in Atlanta über die neue Substanzgruppe der Thiosemicarbazone, die im Vergleich zu Streptomycin bei der Lungentuberkulose deutliche Vorteile haben. Die Toxizität sei allerdings sehr hoch, angeblich ähnlich wie Arsen bei der Behandlung der Syphilis. Dieser Einschätzung hat Domagk heftig widersprochen, denn sie basierte nur auf einer kleinen Serie von Patienten, die mit einer viel zu hohen Dosis behandelt worden waren. Die Toxizität bezog sich vorwiegend auf Appetitverlust, allgemeinem Übelsein und gelegentlich masernartigen Hautveränderungen. Diese Nebenwirkungen waren harmlos und bildeten sich, im Gegensatz zur bleibenden Innenohrschwerhörigkeit durch Streptomycin, nach Beendigung der Therapie zurück.

Die Amerikaner haben damals beschlossen, dass das Präparat in Deutschland nicht patentierbar sein könne, weil es ja während des Krieges entwickelt wurde. Sie haben es deshalb ohne Skrupel selbst hergestellt und angefangen, größere Patientenserien zu behandeln. Im September 1951 hat Domagk einen längeren Besuch in den Vereinigten Staaten angetreten und dabei festgestellt, dass die Kollegen, die kurz zuvor noch so kritisch über Thiosemicarbazon geurteilt hatten, intensive klinische Studien begonnen hatten. Domagk traf in Amerika auch mit den Forschern zusammen, die kurz vorher Elberfeld besucht hatten und Proben von Thiosemicarbazon mit nach Hause genommen hatten. Schließlich musste er zur Kenntnis nehmen, dass die dortigen Kollegen sich bereits mit einer Weiterentwicklung des Thiosemicarbazon befassten, bei der der Benzolring durch einen Pyridinring ersetzt wurde. Diese neue Substanz, die sich später als die wirkliche Wunderdroge erwies, wurde offensichtlich in zeitlicher Koinzidenz aber unabhängig voneinander in zwei amerikanischen Firmen und bei Bayer in Elberfeld synthetisiert und klinisch geprüft. Es handelte sich um Isoniazid, eine Substanz, die später in Deutschland den Namen Neoteben erhielt, um deutlich zu machen, dass es sich um eine Fortentwicklung des Conteben handelte. Klee hatte in Elberfeld bereits damit begonnen, diese Substanz in klinischen Studien zu prüfen.

Im Januar 1952 haben sich die Vertreter der beiden amerikanischen Firmen getroffen und darauf geeinigt, dass die bis dahin geheim gehaltenen Untersuchungen zum Isoniazid in der ersten Aprilwoche der Öffentlichkeit mitgeteilt werden sollten. Bis dahin wollte man nichts verlauten lassen, nicht zuletzt um möglicherweise falsche Hoffnungen bei Patienten zu vermeiden. Im Februar 1952 fand ein ganz ähnliches Treffen in Elberfeld statt, bei dem zwischen Domagk und den klinischen Partnern, Klee in Begleitung von Jahnke, über Isoniazid gesprochen wurde. Man war sich einig, dass diese Substanz deutlich besser wirksam sei, als das Conteben, und dass es langsam Zeit wäre, die Öffentlichkeit über die ersten Ergebnisse zu unterrichten.

Trotz aller Bemühungen um Geheimhaltung waren in Amerika Berichte von Patienten über eine bei ihnen zur Anwendung gelangte neue Substanz bei einigen Pressevertretern gelandet. Der Druck der Reporter, mehr hierüber zu erfahren, wuchs von Tag zu Tag. Am selben Tag, als bei dem Treffen in Elberfeld der Beschluss für eine Pressemitteilung gefällt wurde, sind in Amerika Reporter in ein Tuberkulose-Krankenhaus eingedrungen und haben sich gewaltsam Informationen beschafft. Alle Pläne für eine kontrollierte Pressemitteilung durch die Firmen Squibb und Roche in New York und Bayer in Deutschland waren damit hinfällig. Bereits am nächsten Tag erschienen in der New York

Post Berichte über die „Wunderdroge“, wie sie von nun an in vielen Pressemitteilungen genannt wurde.

Auch die deutsche Presse hat sich nun dieser Sache angenommen. Im Kölner Stadtanzeiger hieß es am 1. März „Deutschland besiegte Weltangst Nummer 1: Das Ende der Tuberkulose“. Wie wir wissen, hat sich der zweite Teilsatz bis heute nicht bewahrheitet, aber der therapeutische Fortschritt war trotzdem immens.

Am 30. April 1952 hat der „Spiegel“ in einem langen Artikel mit der Überschrift „Diskretion Ehrensache“ über diese Ereignisse gebracht. Der Artikel ist nach über 60 Jahren noch im vollen Wortlaut im Internet zu finden (<http://www.spiegel.de/print/d-21976793.html>). Hier heißt es „die Bayerforscher fielen aus allen Wolken als sie die Zeitung studierten, Rimifon und Nitrazin (die Substanzen der Firmen Hoffmann-La Roche bzw. Squibb) waren identisch mit ihrem Mittel OS711 das inzwischen den Namen Neoteben bekommen hatte. Alle drei Präparate sind chemisch Isonikotinsäurehydrazid. Die Wissenschaftler geben an, auf verschiedenen Wegen zu dieser Substanz gelangt zu sein. Domagk beruft sich auf Elberfelder Forschungen über andere Abkömmlinge des Hydrazins, zu der auch das unter Conteben bekannt gewordene Tuberkulosemittel gehört, das bereits 1948 ausgeliefert wurde. Die Amerikaner, die sich auf eine Entdeckung des Pasteur-Instituts vom Herbst 1944 beriefen, haben die Versuche Domagks mit keinem Wort erwähnt. Sie haben nur ihr Schweigen früher gebrochen, als die Deutschen“. Am Ende des Artikels heißt es schließlich „in diesem in der Geschichte der Pharmazie einzigartigen Wettlauf um ein Heilmittel sind die Bayer-Werke also um eine Nasenlänge zurückgeblieben, obwohl die Chemikalien etwa zur gleichen Zeit entdeckt wurden. Die wissenschaftliche Veröffentlichung kam in den USA sieben Wochen, die Pressemitteilung sieben Tage früher heraus, ... aber Wettläufe der Herstellerfirmen um die Priorität haben den Patienten noch nie genutzt. Wenn die Mittel in den Handel kommen, ehe ihre Dosierung genauesten erprobt ist, können sie Unheil anrichten.“

Das war genau die Position von Philipp Klee. Im selben Monat, April 1952, hat er auf dem Internisten-Kongress in Wiesbaden über das vielversprechende neue Mittel berichtet, aber weiter zur Vorsicht geraten. Wenn nämlich zu wenige Tabletten geschluckt werden, können sich Resistenzen entwickeln, und die Tuberkulosebakterien wachsen schneller. Klee hatte zum Zeitpunkt der ungeplanten Veröffentlichungen Patienten maximal über fünf Monate mit Neoteben behandelt. Ausführlich beschrieben wurde von ihm der Krankheitsverlauf einer 36-jährigen jungen Frau, die seit mehreren Jahren an einer

offenen Tuberkulose mit größeren Kavernen in der Lunge litt. Sie war erfolglos in einer Vielzahl von Kliniken behandelt worden und hatte sogar ohne messbare Wirkung höhere Dosen von PAS und Streptomycin erhalten. Ihre Krankheit verschlechterte sich weiter, und schließlich wurde sie ins Ferdinand Sauerbruch Klinikum eingewiesen, wo sie so hinfällig war, dass sie als sterbende Patientin betrachtet wurde. Innerhalb weniger Tage nach Beginn einer Neoteben-Behandlung zeigten sich die ersten Zeichen einer Besserung, die Temperatur normalisierte sich und ihr Appetit kehrte zurück. Nach wenigen Wochen schrumpften die großen Höhlen in ihrer Lunge und die Patientin konnte entlassen werden.

Natürlich war Domagk alles andere als glücklich darüber, dass die Substanz zu genau derselben Zeit auch in den beiden anderen Laboratorien entwickelt worden war. Er schrieb an die amerikanischen Kollegen und machte sie darauf aufmerksam, dass er persönlich bei seinem Besuch in Amerika auf diese Substanz hingewiesen hatte. Es drohte ein internationaler Rechtsstreit um die Priorität und um mögliche Patente. Ähnlich wie bei Prontosil stellte sich aber zur allgemeinen Überraschung heraus, dass Isoniazid bereits im Jahre 1912 durch tschechische Chemiker synthetisiert worden war, die natürlich keinerlei Vorstellungen über die potentielle antituberkulotische Wirkung hatten. Die Substanz war daher aus diesem Grunde nicht patentierbar.

Isoniazid, in Deutschland Neoteben, war nicht nur sehr wirksam, es hatte auch vergleichsweise geringe Nebenwirkungen. Später stellte sich zwar heraus, dass Isoniazid bei einer Langzeittherapie nicht selten zu Polyneuropathien, also zu Nervenschmerzen und leichten Lähmungserscheinungen, führen kann. Diese unangenehme Nebenwirkung kann aber durch die gleichzeitige Gabe von Vitamin B6 deutlich vermindert werden, was heute eine Standardanwendung ist. Das neue Medikament hatte noch einen weiteren Vorteil. Während Streptomycin und PAS auch viele Jahre nach ihrer Entdeckung noch extrem teuer waren und häufig auch gar nicht zur Verfügung standen, konnte Isoniazid zu günstigen Preisen leicht hergestellt werden.

Für die Entdeckung von Streptomycin hat Selman Waksman im Jahre 1952 den Nobelpreis für Medizin erhalten. Für die Entdeckung von Isoniazid gab es keinen Preis, denn Domagk konnte ihn natürlich nicht ein zweites Mal erhalten. Die schwedischen Entwickler von PAS waren sehr enttäuscht, dass sie leer ausgingen. Hierüber gab es eine Zeit lang einen recht unerfreulichen Streit unter den Wissenschaftlern.

Über Jahrzehnte blieben Isoniazid, PAS und Streptomycin die wichtigsten Säulen der Tuberkulose-Therapie, wobei regelmäßig mindestens zwei Medikamente zur Anwendung kamen, um Resistenzentwicklungen vorzubeugen. Heute wird standardmäßig sogar eine Dreifach- oder Vierfachtherapie angestrebt. Als weitere Substanzen wurden Parazina- mid, Ethambutol und Rifampicin entwickelt, dazu einige Reservemittel, die nur sehr gezielt bei resistenten Keimen zur Anwendung kommen sollen. Isoniacid, das heute nicht mehr von Bayer hergestellt wird und nur als Generikum am Markt ist, ist dabei Bestand- teil fast jeder Kombinationstherapie.

Die Tuberkulose ist aber bekanntlich nicht besiegt, wenngleich sie bei uns weitgehend beherrscht ist. Bis Ende der 90er Jahre ist die Zahl der Neuerkrankungen kontinuierlich zurückgegangen, aber seit 2006 haben wir in Deutschland praktisch einen Stillstand mit knapp 5000 Neuerkrankungen pro Jahr zu verzeichnen. Die Krankheit spielt immer noch als opportunistische Infektion bei AIDS eine Rolle sowie bei unterernährten und verwehr- losten Personen. Weltweit stellt die Tuberkulose vor allem in Entwicklungsländern nach wie vor eine große gesundheitliche Bedrohung dar.

Gerhard Domagk, der im Jahr 1951 zum Ehrenbürger der Stadt Wuppertal ernannt wur- de ist 1964 im Alter von 69 Jahren in der Schweiz verstorben. Philipp Klee ist im Jahr 1978 hochbetagt in Wuppertal gestorben und auch hier beerdigt.

Viel zu wenig ist bekannt, welche bahnbrechenden Innovationen von Elberfeld ausge- gangen sind. Bemerkenswert ist dabei die enge Kooperation zwischen den Grundlagen- wissenschaftlern der Firma Bayer und den Ärzten der benachbarten Elberfelder Klinik. Dies stellte mit Sicherheit einen der wesentlichen Erfolgsfaktoren dar. Die Stadt Wupper- tal hat allen Grund, mit Stolz auf diese Entwicklungen hinzuweisen.