

Daniel Bellus

*„Nenne den grössten aller Erfinder:  
Es ist der Zufall“ (Mark Twain)*

Ich will ehrlich gestehen, dass im Frühjahr 2008 mich nur wenig hätte mehr überraschen können als die Nachricht von Dr. János Fischer, es werde der Ungarische Humboldt-Preis meiner Person zuerkannt. Von allerlei Gefühlen, die mich beherrschten, trat eines deutlich hervor: das Gefühl meiner grossen Freude.

Für mich persönlich bedeutete dieser geschätzte Preis sehr viel. Ich verstand es als eine Anerkennung meiner über 40-jährigen wissenschaftlichen Tätigkeit, davon 7 Jahre in Bratislava, 2 in Zürich und 39 in Basel. Es zeigte mir,

erstens, dass eine engagierte Leistung auf dem Gebiet der Chemie, die einen positiven Beitrag für die ganze Gesellschaft zum Ziel hatte und hat, als solche in unserem Kulturkreis auch anerkannt wird, und

zweitens, dass mein Glauben an grenzenüberschreitende fair-play Regeln grosser Gesellschaften intelligenter Leute und Wissenschaftler, wie sie auch die ungarischen Humboldt Stipendiaten darstellen, wieder einmal erfreulich bestätigt wurde.

Bei der Vorbereitung meiner Ansprache habe ich zuerst beschlossen, meine nur mosaikartigen Kenntnisse über Alexander von Humboldt zu verbessern.

Auf die Schulkenntnisse aus meinen gymnasialen Jahren in Trnava (ungarisch: Nagyszombat) konnte ich nicht zurückgreifen. In der ersten Hälfte der 50-er Jahre mussten wir leider im Unterricht viel mehr z.B. über Helden der sozialistischen Arbeit von irgendwo, in Voronez oder Tschukotka hören, als etwas über die grossen Geister der Menschheit wie Alexander von Humboldt zu erfahren.

In diesem Zusammenhang will ich hier in Budapest auch einen merkwürdigen Zufall erwähnen. In der unmittelbaren Nähe meines Gymnasiums, ca. 250 m entfernt, befand sich der imposante Gebäudekomplex der früheren Universität, die im Jahre 1635 von Kardinal Péter Pázmány, Erzbischof von Esztergom, in Trnava gegründet wurde. Täglich bin ich daran auf meinem Schulweg vorbeigegangen. Im Jahre 1777 wurden alle 25 Fakultäten dieser Universität nach Buda übersiedelt. Die grösste und bekannteste Nachfolgerin, mit 1635 als Gründungsjahr, ist jetzt die Eötvös-Loránd Universität hier in Budapest. Noch zwei weitere Universitäten in Budapest sowie die Trnava-Universität in Trnava geben das Jahr 1635 als ihr Gründungsjahr an. In meiner Studienzeit dienten die schönen historischen Gebäude der Universität als Kasernen. Die grossartige Universitätskirche war geschlossen.

Über meine Schul- und Gymnasialjahre in Trnava bis zum Jahr 1956 will ich noch einige philosophische Gedanken einschieben, weil ich glaube, dass sie auch für ungarische Humboldt-Stipendiaten meines Jahrganges 1938 gelten dürfen. Das Jugendleben während der schlimmsten Phase des Sozialismus in den Jahren 1948 bis 1956 verlief naturgemäss ohne TV, iPods, SMS, verheerende Disco-, Techno- und Rapmusik und ohne Auslandsferien. Nolens volens waren Bücher, Spiele und Sport die Mittelpunkte unserer pubertären kreativen Energie. Im Unterschied zur heutigen Jugend dieses Alters konnten wir in den Sommerferien nicht in alle Himmelsrichtungen ausschwärmen und viel ‚Cooles‘, aber nur sehr Individuelles in fernen Ländern erleben, sondern wir haben die ganze Ferienzeit tagelang zusammen mit Freunden höchst kompetitiv im städtischen Schwimmbad, auf den Sportplätzen und am abendlichen Korso verbracht. Mir und meinen Schulfreunden ist daraus etwas sehr Dauerhaftes geblieben: eine grosse Intensität und Tiefe der Verankerung zu Freunden aus der

eigenen Schule und der Stadt. Ich bin überzeugt, dass ich in diesen gesellschaftlich schrecklichen Jahren 1948-56 alles Wichtige über zwischenmenschliche Beziehungen und eigenes Durchsetzungsvermögen im Kollektiv von ehrgeizigen und stolzen Jugendfreunden gelernt habe, und dass es mir im weiteren Berufsleben ausserordentlich geholfen hat. Es ist mir und meinen Freunden erst nach Jahrzehnten klar geworden, dass der Zufall unseres erzwungenen ‚einfachen‘ Jugendlebens während der erwähnten politisch schwierigen Zeitperiode sich doch recht positiv ausgewirkt hat. Intuitiv haben wir die Gelegenheit richtig gepackt: ‚If you can’t avoid it, exploit it.‘

Eine trockene Faktografie von Humboldt lässt sich in jeder guten Enzyklopädie finden. Viel lebhafter sind seine Jugend und seine Expeditionen im brillanten Buch „Die Vermessung der Welt“ von Daniel Kehlmann geschildert. Dort ist nachzulesen, dass Alexander von Humboldt nur per Zufall ein grossartiger Wissenschaftler geworden ist! Die Geschichte soll sich wie folgt zugetragen haben: Alexander war der jüngere von zwei Brüdern. Ihr Vater war früh gestorben. Alexanders Mutter hatte sich bei keinem anderen als Goethe erkundigt, wie sie ihre Söhne ausbilden soll. Die Antwort von Goethe kam, war literarisch grossartig, nur leider verstand sie niemand! Schliesslich vermutete der Majordomus des Hauses Humboldt, Goethe habe gemeint, dass einer der Brüder zum Mann der Kultur, und der andere zum Mann der Wissenschaft ausgebildet werden sollte. Aber welcher wozu? Eine geworfene Münze hat es entschieden. Also, ein Zufall purissimo, falls wahr, mit weitreichender Auswirkung auf die deutsche Wissenschaft des frühen 19. Jahrhunderts.

Der junge Humboldt hat bei seinen exotischen Reisen sehr vieles genau vermessen, beschrieben, benannt und eingeordnet. Vieles davon ist geblieben und bis unsere Zeit mit seinem Namen verbunden. Zum Beispiel, in der angesehenen Zeitschrift ‚Science‘ wurde vor einigen Wochen beschrieben, dass der ‚Humboldt Tintenfisch‘ ein besonderes körperliches Merkmal aufweist. Die Spitze seiner Mundöffnung besteht aus einem der härtesten rein organischen Materialien. Trotzdem wird der gallertartige Körper des Tintenfisches nicht beschädigt. Grund für dieses „Mysterium“ ist eine successive Abnahme der Härte des Schnabels. Dort, wo der Schnabel mit der gallertartigen Wange verbunden ist, ist er 100 Mal flexibler als an der Spitze. Ein interessantes akademisches Forschungsergebnis, das vielleicht zum Wegweiser für eine moderne Biomaterialforschung wird.

In der erwähnten Geschichte mit der Münze, die die weltgeschichtliche Bestimmung der Gebrüder Humboldt vorbestimmt hat, kam der Zufall vor. Die Rolle des Zufalls ist aber keineswegs nur auf das menschliche Handeln, auf geschichtliche Ereignisse oder auf das Glückspiel (wo der Zufall blind ist und auch den Dümmeren trifft) beschränkt. Schon Charles Darwin hat in seinem Evolutionsprinzip nach Mutation und Selektion im Zufall vorsichtig, aber bestimmt, einen wesentlichen Faktor gesehen. Ich werde mich jedoch auf die Rolle und Beispiele des Zufalls in der chemischen und pharmazeutisch orientierten Forschung fokussieren. Dort wird in den frühen Phasen der Innovationen der Zufall viel häufiger genutzt, als Aussenstehende ahnen können. Quadbeck-Seeger hat sich in seinem sehr lesenswerten Buch „Faszination Innovation“ gewundert, dass es recht unheimlich ist, wie oft der Zufall bei Entdeckungen und Innovationen seine Finger im Spiel hatte. Dabei sind besonders Naturwissenschaft und Technik darauf angelegt, den Zufall auszuschalten. Reproduzierbarkeit und Prognostizierbarkeit sind die Grundprinzipien wissenschaftlicher Forschung. Verlässlichkeit und Kalkulierbarkeit bilden die Fundamente technischen Handels. Für einen Zufall bleibt da eigentlich kein Platz. Und dennoch ist er nicht auszuschalten. Im positiven Sinne sind es die „glücklichen Umstände“, im negativen Falle wird eine Verkettung „unglücklicher Umstände“ festgestellt – darüber spricht das bekannte Murphy’s Law.

Wie der Zufall, so stellen auch seine treuen Begleiter, die „glücklichen Umstände“ wie Geist, Geschick, Geld, Geduld und Glück ganz wesentliche Ingredienzien jeder Forschung dar, ob in Akademia oder in der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Die Geschichte der grossen Entdeckungen ist voll von Beispielen. Diese Zutaten sind eng miteinander verknüpft, manchmal evident, manchmal versteckt. Ihre Inhalte und Bedeutung haben sich in den letzten 40 Jahren etwas verschoben. Vor 40 Jahren haben wir uns zum Beispiel gar nicht über den Aktienkurs unserer Firma

gekümmert, während in diesen Tagen die Wissenschaftler in den Schweizer Firmen teils auch 2-3 Mal täglich die Aktienkurse in ihren PCs nachlesen. Die Forschung wurde in den damaligen Firmen aus erarbeitetem eigenem Geld finanziert, während heute praktisch alle neuen, sogenannten Start-up Firmen von geborgten Fremdgeldern leben. Dadurch wird die Geduld strapaziert, es fehlt oft die Zeit, dem Glück und dem Zufall auf den Sprung zu helfen. Schwer hätte sich Sokrates in unseren Tagen mit seiner Ueberzeugung behaupten können, dass „wer Grosses vorhat, lässt sich gerne Zeit“!

Um Geld für die Forschung zu erhalten, muss in der Regel jeder Forschungsleiter in der forschenden Industrie Pläne und Budgets aufstellen. Nach vielen Jahren mühsamer Kämpfe mit der Finanzabteilung fügt er sich zwar ein, aber innerlich neigt er dazu, Bertold Brecht Recht zu geben:

*„Ja, mach' nur einen Plan  
und sei ein grosses Licht  
und mach dann mal  
einen zweiten Plan  
gehen tun sie beide nicht“.*

Natürlich, dies ist eine witzige, aber doch überspitzte Meinung eines Künstlers.

Der Schweizer Nobelpreisträger für Medizin (1996), Rolf Zinkernagel, sieht die wissenschaftliche Planung als eine Reihe von vernünftigen Experimenten, ohne die ein bahnbrechendes, nobelpreiswürdiges zufälliges Resultat nicht möglich wäre (Neue Zürcher Zeitung, 10.Dezember 1996):

„Der Zufall spielt bei einem nobelpreisverdächtigen Durchbruch eine nicht unbedeutende Rolle. Im Grunde genommen seien wir ja viel zu dumm, um die wirklich wichtigen Fragen zu stellen. Bestenfalls könne man als Forscher versuchen, intelligente Fragen zu stellen und diese mit Hilfe von vernünftigen Experimenten zu beantworten. Dann hätte man eine minime Chance, etwas Unerwartetes zu Gesicht zu bekommen, das von irgendwoher ‚hereinschneit“.

Um die Bedeutung des Unerwarteten, des ‚goldenen Eis‘ zu erkennen, ausserhalb der gewöhnten Denkrillen, braucht man allerdings einen vorbereiteten Geist. Nur der wird durch den Zufall begünstigt, wie es bereits der französische Chemiker Luis Pasteur erkannt hat.

Es war für mich ein glücklicher Zufall, dass mein Forschungsgeist im Jahre meines Eintrittes (1969) in die Zentrale Forschung der chemisch-pharmazeutischen Grossfirma J.R.Geigy (ab 1970 Ciba-Geigy, ab 1997 Novartis) im Pasteur'schen Sinne vorbereitet war, da er sich bereits seit mehreren Jahren, zuerst in Bratislava und dann an der ETH in Zürich, mit dem faszinierenden Gebiet der Photochemie beschäftigt hat. Neben den oft sehr überraschenden Resultaten und sonst unerreichbaren Effekten, die die energiereichen Sonnen- oder künstlichen UV-Licht-Photonen in unseren Laboratorien erzeugt haben, waren es die ungemein prophetischen Worte des italienischen Chemikers Giacomo Ciamician, Professor an der Universität in Bologna, die eine nachhaltige positive Wirkung auf mich ausgeübt haben. Er hat sich vor knapp einhundert Jahren über die Möglichkeit einer künstlichen Photosynthese geäussert:

„Man könnte das Sonnenlicht für industrielle Zwecke nutzen. In Wüsten, die keinerlei Kultivierung zulassen, sollte die Sonnenenergie mithilfe von Photochemie künstlich für praktische Zwecke nutzbar gemacht werden. In Trockenzonen werden Industriegebiete ohne Rauch und Schornsteine entstehen; Wälder von Glasröhren werden sich erstrecken und Glasgebäude werden überall aufschliessen: darin werden die photochemischen Prozesse ablaufen, die bislang das Geheimnis der Pflanzen waren. Doch die Menschheit wird sie durch Fleiss dazu bringen, mehr Früchte zu tragen als in der Natur, denn die Natur kennt – im Unterschied zu Menschen – keine Eile. Und sollte in ferner Zukunft alle Kohle aufgebraucht sein, dann wird das die Zivilisation nicht berühren, denn das Leben und die Zivilisation werden bestehen, solange die Sonne scheint!“

Für einen Photochemiker ist es in diesen Tagen grossartig zu ahnen, dass sich diese, fast hundert Jahre alte Prophezeiung des „Grossvaters“ der Photochemie vielleicht bald, zumindest teilweise, erfüllen wird.

Für einen Chemiker ist es motivierend zu wissen, dass die Konversion von Sonnenenergie in Solarwärme, Solarelektrizität oder Brennstoffe jetzt und in Zukunft spezielle Materialien erfordert, und die Umwandlung in zwei dieser drei Energieformen chemische Prozesse einschliesst. Die Entwicklung und experimentelle Erprobung neuer organischen und anorganischen Materialien kann (muss!) die Leistungsfähigkeit von Lichtsammelsystemen, Energiewandlern und Energiespeichersystemen deutlich verbessern. Die Chemie kann bei der Suche nach neuen Energietechnologien den Weg weisen, daher ist die Lösung der Energiekrise ihre grosse Herausforderung. Man kann darüber schmelzen, dass Giacomo Ciamician dazu bereits vor hundert Jahren gesagt hat: „Wenn unsere schwarze und nervöse Kohle-Zivilisation von einer ruhigeren Sonnenenergie-Zivilisation abgelöst würde, wäre das dem Fortschritt und dem Wohlbefinden nicht abträglich“. Oel als Energiequelle war im Jahre 1912 noch nicht populär.

Anfang der 1970-er Jahre fand in Basel die erste grosse Fusion in der Geschichte der schweizerischen chemischen und pharmazeutischen Industrie statt, nämlich die zwischen den Firmen Geigy und Ciba, die sgn. „Elefantenhochzeit“. Die Chefs waren damals voll mit Positionskämpfen beschäftigt, so wie es auch jetzt bei jeder Fusion von zwei grossen Firmen primär der Fall ist. Wir junge Chemiker in den Zentralen Forschungslaboratorien genossen eine fast paradiesische Freiheit bei der Wahl unserer Projekte. Ich und Kollegen aus meiner noch kleinen Gruppe haben schnell bemerkt, dass die von Licht abhängigen Reaktionen und kommerziell nutzbaren Effekte in allen Divisionen der neuen Firma Ciba-Geigy eine ganz zentrale Rolle spielten, wie zum Beispiel:

>> In der Division Additive waren es die Photoinitiatoren der Polymerisation; die Lichtschutzmittel und die optischen Aufheller.

>> In der Farbstoffdivision war es natürlich die Lichtabsorption durch Farbstoffe und Pigmente; später kam der Laserdruck auf Textilien und die laseraktive Verbindungen für Informationsspeicherung auf CDs und DVDs.

>> Für die Division Pflanzenschutz waren und sind Unkräuter und Insekten die ewigen Zielobjekte. Sie würden ohne Licht nicht gedeihen. Es gab auch eine Klasse von so genannten photobleichenden Herbiziden, die die Biosynthese der natürlichen Singulett Sauerstoff Quencher, der Carotenoide, in Unkräutern hemmen und sie dadurch für eine destruktive Wirkung des photochemisch erzeugten Singulett Sauerstoffs freigeben.

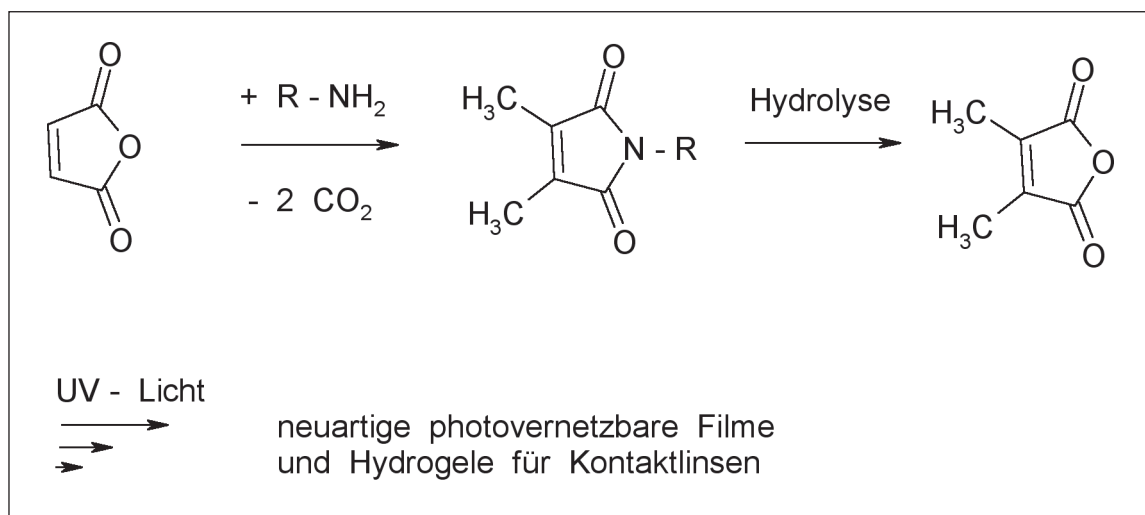
>> In der Pharma Division waren es Fluoreszenzverbindungen für Proteinassays; später wurde das faszinierende Gebiet der photodynamischen Therapie von Tumoren intensiv erforscht.

>> In der Division Kunststoffe waren es die aufkommenden photoreaktiven Polymere, die für eine grosse Vielfalt von Photoresist-Anwendungen, für Herstellung von Leiterplatten, Chips und Mikrochips intensiv erforscht worden sind.

Es war erstaunlich, wie viele Kollegen sich den physikalischen Aspekten der Photochemie, sowie dem Vermessen und Berechnen der Spektren gewidmet haben, dagegen fast niemand der praktischen, aufbauenden syntetischen Photochemie. Dank unserer Entscheidungsfreiheit konnten wir ein echtes „cherry picking“ bei den divisionalen Projekten machen und fast überall gute Beiträge leisten.

Ich werde nur ein Beispiel zeigen, in welchem der Zufall eine entscheidende Rolle gespielt hat. Ende der 1970-er Jahre wollte unser Markus Baumann ein einfaches Imid aus Maleinsäureanhydrid und 2-Aminopyridin als ein Agro-Zwischenprodukt herstellen. Völlig unerwarteterweise hat er jedoch ein Imid der Dimethylmaleinsäure in hoher Ausbeute isoliert. Auf der molekularen Ebene ist ein solches Auftauchen von zwei Methylgruppen unter einfachsten experimentellen Bedingungen eine grosse Ueberraschung. Es war schnell klar, dass sie aus einem zweiten Molekül des Maleinsäureanhydrids herkamen, aber wie? Es bedarf mehrerer Roentgenstrukturanalysen von zufällig isolierten

Zwischenprodukten bis man das Reaktionsmechanismus verstanden hat und eine gezielte Produktion von Dimethylmaleinsäureanhydrid beginnen konnte.



Zufällige Entstehung von Dimethylmaleinimid

Dies ist ein Beispiel einer speziellen Kategorie des Zufalls, den man als Serendipity bezeichnet. Man hat nämlich etwas gefunden, das man gar nicht gesucht hat.

Es waren zwei Eigenschaften des bis anhin nur schwer zugänglichen und sehr teuren Dimethylmaleinsäureanhydrides und seiner Imide, die uns beeindruckt haben:

- 1) die hohe Quantenausbeute ihrer photochemischen 2+2-Cyclodimerisierungen, und
- 2) die völlig fehlende Fähigkeit der sterisch abgeschirmten Doppelbindung, sich an einer radikalischen Polymerisation zu beteiligen. Deswegen liessen sich lineare lösliche Polymere mit intakten, am Prozess einer radikalischen Polymerisation unbeteiligten Dimethylmaleinsäureimid-Einheiten in den Seitenketten herstellen. Bei der Bestrahlung mit UV-Licht durch eine strukturierte Maske erfolgte auf den bestrahlten Flächen eine sehr effiziente Vernetzung der Hauptketten via einer 2+2-Cyklodimerisierung der pendenten Seitenketten. Die Polymerschicht ist dort völlig unlöslich geworden. Die photovernetzten Filme wiesen eine hervorragende Dimensionsstabilität auf, liessen sich gut einfärben, und die unbestrahlten Teile konnte man gut auswaschen. Dieses Material wurde für mehrere Jahre zum Goldstandard für die Herstellung kartographischer Filme. In der Division Ciba Vision wurde das Prinzip der photochemischen Vernetzung auch für die Herstellung von Hydrogel-Kontaktlinsen angewendet. Also, die Serendipity fand eine schnelle kommerzielle Anwendung.

Naturgemäss lassen sich zahlreichere Beispiele von zufälligen Entdeckungen, die meistens mit einem Technologiesprung einhergehen (zum Beispiel Teflon, Post-In, Supraleitung von Cu-Oxid-Salzen), ausserhalb des speziellen Gebiets der Photochemie finden. Besonders die Fortschritte in der medizinischen Forschung und Entwicklung sind sehr häufig aus dem Zusammenspiel zwischen Zufall und gezielter Entwicklung erwachsen. Bereits die Wirkstofffindung in der empirischen Volksmedizin beruht seit Jahrhunderten auf zufälligen Beobachtungen von krankheitsmildernden Effekten und deren richtiger Deutung.

Einen Meilenstein in der neuzeitlichen Geschichte des Zufalls in der Medizin stellt die Entdeckung des Antibiotikums Penicilin durch den britischen Bakteriologen Alexander Fleming vor 80 Jahren dar. Die Entdeckungsgeschichte ist gut bekannt. Daher werde ich nur die entscheidende Rolle des Zufalls und des vorbereiteten Geistes der Hauptakteure hervorheben. Im Forschungsinstitut des St.Mary's

Krankenhauses in London experimentierte Fleming während seiner ganzen medizinischen Laufbahn mit Bakterien. Eines Sommertages im Jahre 1928 ging er in Urlaub und vergass, einige Petrischalen mit Bakterienkulturen kühl zu stellen. Zum Glück, denn eine der Staphylokokken-Kulturen war während seiner Abwesenheit zufällig mit Pilzsporen des seltenen Schimmelpilzes *Penicillium notatum*, im Deutschen „Pinselschimmel“, verunreinigt worden. Bei der Untersuchung der Probe stellte Fleming erstaunt fest, dass die Bakterienkultur abgestorben war, anstatt sich, wie erwartet, weiter zu vermehren. Alexander Fleming erkannte, dass der Pilz eine bakterizide Substanz produziert hatte. Er nannte das aus dem Pilz gewonnene Mittel Penicillin und machte seine Entdeckung in einer Fachzeitschrift publik. Kaum jemand interessierte sich dafür.

Es brauchte weitere zwei Zufälle, um aus dem Fleming'schen unreinen und instabilen Penicilin das Medikament des 20. Jahrhunderts zu entwickeln und zu produzieren.

10 Jahre später, beim Ausbruch des Zweiten Weltkrieges, stiessen die Biochemiker Chain, ein Flüchtling aus Deutschland, und Florey im Archiv von St. Mary's Krankenhaus zufällig auf den vergessenen Bericht von Fleming. Es gelang ihnen, ein reines Filtrat von Penicillin zu produzieren und seine Wirksamkeit gegen eine ganze Reihe der schlimmsten krankheitsauslösenden Bakterien zu beweisen. Allerdings wuchsen die Kulturen der Penicillin-Stammes zu langsam, um Penicillin im industriellen Massstab zu produzieren. Doch nach Verlagerung der Aktivitäten in die USA im Jahre 1941 hatte der Zufall seine Hand wieder im Spiel: Trotz weltweiter Suche wurde ein sehr ergiebiger Pilzstamm direkt vor dem Forschungsinstitut in Peoria, Illionis, durch die Mitarbeiterin Mary Hunt auf einer verschimmelten Melone gefunden.

Der unscheinbare Schimmelpilz hat die Infektionstherapie revolutioniert. Das gelang aber nur im Zusammenspiel mit dem Zufall – und einem Wissenschaftler, der neugierig genug war, genau hinzuschauen. In seiner Rede in Stockholm nutzte Sir Alexander Fleming den grossen Reichtum des englischen Wortschatzes, um die glücklichen Umstände zu benennen, die ihm den Nobelpreis eingebracht haben: „chance, fortune, fate or destiny – call it what you will“.

Vor wenigen Monaten ist in Basel Albert Hoffmann, Entdecker von Lysergsäurediethylamid, LSD, im Alter von 102 Jahren gestorben. Er hat in der früheren pharmazeutischen Firma Sandoz systematisch Derivate eines Mutterkornalkaloides hergestellt, die auf ihre uteruskontrahierende Wirkung untersucht worden sind. Diese Zielwirkung wurde zwar nicht erreicht, doch hat Hoffmann an sich selbst eine spektakuläre psychoaktive Wirkung von LSD entdeckt. LSD ist also zufällig zur Droge der Hippies und anderer Subkulturen geworden.

Die sehr hohe Intensität der medizinalchemischen Forschung sowie die tägliche millionenfache Einnahme von behördlich zugelassenen Arzneimitteln im gigantischen Pharmamarkt (gegenwärtig über 800 Milliarden US Dollars jährlich) ermöglichen viele Beobachtungen von zufälligen Nebenwirkungen.

Zum Beispiel wurde bereits im Jahre 1942 die hypoglykämische Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe, die als Chemotherapeutika eingesetzt wurden, entdeckt. Medizinalchemische Optimierung der Strukturen mit besonders ausgeprägter Nebenwirkung erlaubte, diese zur Hauptwirkung zu machen. Es resultierte Carbutamid, das erste orale Antidiabetikum. In einem anderen Fall wurde Clofibrat als Lipidsenker getestet. In den Tierversuchen wurde eine blutzuckersenkende Nebenwirkung beobachtet. Clofibrat diente deshalb als Ausgangspunkt für die Entwicklung der Glitazone mit optimierter blutzuckersenkender Wirkung und „wegoptimierter“ lipidsenkender Note. Die Glitazone haben wir also nicht einem gezielten Screening zu verdanken, sondern der Optimierung einer zufällig beobachteten Nebenwirkung.

Das Paradebeispiel aus der nahen Vergangenheit stellt die zufällige Entdeckung der Wirkung von Viagra dar. Viagra und ähnliche Verbindungen wurden zuerst planmässig als Mittel zur Behandlung von Angina pectoris synthetisiert und untersucht. Die klinischen Studien verliefen aber negativ. Als jedoch

während der medizinischen Prüfung einige sehr beachtenswerte Nebenwirkungen der Aktivsubstanz bei vielen männlichen Versuchspersonen auftraten, wurde das Ziel des Entwicklungsprogramms auf erektile Dysfunktion umgestellt. Erfolgreich. Viagra gehört gegenwärtig zu den sogenannten „Blockbuster“-Arzneimitteln mit einem jährlichen Umsatz von mehr als 1 Mrd. USD. Der Zufall liess bei den Erfindern – und jetzt auch bei sehr zahlreichen Nachahmern - die Kassen klingeln.

Da Zufälle zum Reichtum führen können, versuchen die Pharmafirmen seit etwa 20 Jahren mit einer „contraria contrariis“-Methode den Zufall planmässig herbeizuzaubern indem sie Hunderttausende von synthetischen Verbindungen, Extrakten aus Pflanzen, Meeresschwämmen, Pilzen und ähnlichen Naturquellen („Substanzbibliotheken“) in sehr effektiven und automatisierten Bindungs- und Enzymassays testen. Ein allerdings noch kleineres „Random Screening“ hat beispielsweise das Extrakt eines Pilzes aus einer norwegischen Bodenprobe zu Tage gefördert, aus dem sich Cyclosporin A gewinnen liess. Dieser Wirkstoff verhindert das Abstossen von körperfremdem Gewebe und hat damit die moderne Transplantationsmedizin überhaupt erst ermöglicht. Gesucht hatte man ein Antibiotikum, gefunden ein Immunsuppressivum.

Die Erfahrungen der letzten Zeit haben dazu geführt, dass die Anzahl der Testsubstanzen pro „intelligente“ Substanzbibliothek wesentlich kleiner geworden ist. Die Verbindungen werden gezielter synthetisiert, meistens mit dem Ziel einer Wirkungsoptimierung einer bereits identifizierten, schwach aktiven Lead- oder Hit-Verbindung. In der modernen medizinisch-chemischen Forschung wird das Design der zu synthetisierenden neuen hoffnungsvollen Moleküle durch die Erkenntnisse der Kollegen Molekularbiologen und Biochemikern über die Zielproteine, der Computer-Modeler über die dreidimensionalen Interaktionen der Liganden, der Pharmakokinetiker und der Toxikologen kräftig unterstützt. Auch die praktische Erfahrung der Medizinalchemiker fliesst in die Synthesepäne hinein. Die „Analog“-Überlegungen und Programme wie PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) sind weitere wertvolle Hilfen.

Dies alles stellt ein neues Paradigma der molekularisierten modernen pharmazeutischen Wirkstoffforschung dar. Man plant die Experimente viel gezielter als früher. Die Schattenseite ist, dass alles teurer wird und die Kosten für die Entwicklung eines Medikamentes bis zu seiner Markteinführung bereits die Milliardenengrenze überschreiten. Wird dadurch der Zufall in der Pharmaforschung zunehmend weniger Chance haben als bislang? Vielleicht. Ein lebendiger Organismus enthält aber eine enorme dreidimensionale und bewegliche Strukturvielfalt von therapeutisch relevanten Biomakromolekülen wie es die Proteine, Oligosaccharide, DNAs und RNAs und ihre gegenseitige, weitgehend noch unbekannte Interaktionen darstellen. Daher darf zu Recht angenommen werden, dass der Zufall noch eine lange Zeit zur Dynamik einer guten Pharmaforschung und medizinischer Entwicklung beitragen und die beteiligten Wissenschaftler erfreuen wird.



**Daniel Belluš**, geboren 1938, Chemiker, ist selbstständiger Konsultant im Life Science Gebiet. 1969 bis 1996 war er in Ciba-Geigy in Basel tätig, zuletzt als Leiter des weltweiten Konzernbereiches Forschung. 1980 bis 1999 war er zugleich Professor an der Universität Fribourg, sowie Gastprofessor an mehreren Universitäten in Europa, USA und Japan. Daniel Belluš publizierte über 45 Patente und 90 wissenschaftliche Arbeiten. Er erhielt u.a. drei Ehrendoktorate.