Historische Grundlagen des Rezeptor-Konzepts in der Pharmakologie

Andreas-Holger Maehle*

Summary

In present-day pharmacology, the existence of specific cell receptors, which can combine chemically with drugs, poisons, neurotransmitters and hormones, is often taken for granted. However, until the 1960s receptors were controversial hypothetical entities. This article examines the initial experimental evidence for receptors that was produced and discussed between the 1870s and the 1930s. It is argued that pharmacologists were reluctant to adopt the receptor concept because of the indirect nature of the available experimental evidence, the competition with a physical theory of drug action and the fact that the idea of receptors had not originated from pharmacology itself, but from immunology and neurophysiology.

Zusammenfassung

In der heutigen Pharmakologie gilt die Existenz substanzspezifischer Zellrezeptoren als Selbstverständlichkeit. Doch bis in die 1960er Jahre waren Rezeptoren noch umstrittene hypothetische Entitäten. Dieser Beitrag untersucht die anfängliche experimentelle Evidenz für das Rezeptor-Konzept, die zwischen den 1870er und den 1930er Jahren produziert und diskutiert wurde. Im Lichte der lediglich indirekten Evidenz zögerten Pharmakologen, das chemisch orientierte Rezeptor-Konzept anzuerkennen, zumal es nicht aus der Pharmakologie selbst, sondern aus der Immunologie und Neurophysio-

* Ich danke dem Wellcome Trust für seine Unterstützung (History of Medicine Project Grant) und PD Dr. C.-R. Prüll, Prof. R. F. Halliwell sowie den anonymen Gutachtern des Beitrags für Anregungen und Kritik.

Prof. A.-H. Maehle, Department of Philosophy, University of Durham, 50 Old Elvet, GB-Durham DH1 3HN (a.h.maehle@durham.ac.uk).

logie stammte und in der physikalisch ausgerichteten Potentialgift-Theorie eine starke Konkurrentin hatte.

Einleitung

Die Vorstellung, dass sich bestimmte Arzneimittel, Gifte, Neurotransmitter und Hormone mit spezifischen Strukturen in oder an den Körperzellen chemisch verbinden und auf diese Weise eine Funktionsänderung in der Zelle herbeiführen, gilt heute als eine wissenschaftliche Selbstverständlichkeit¹. Sobald eine neue Wirksubstanz identifiziert worden ist, erhebt sich die Frage nach ihren speziellen Bindungsstellen in den Körpergeweben, das heisst die Frage nach ihren spezifischen Rezeptoren. In der Tat sind die molekulare Struktur und die genetische Basis zahlreicher Rezeptoren aufgeklärt worden. Man unterscheidet heute nicht nur die verschiedenen substanzspezifischen Rezeptoren (wie Adrenalin-Rezeptoren, Opiat-Rezeptoren usw.), sondern zahlreiche Subtypen derselben und sogenannte Rezeptorfamilien. Etliche Medikamente, die zum Standardrepertoire des Arztes zählen, basieren auf dem Rezeptor-Konzept. Man denke etwa an die Beta-1-Rezeptorenblocker zur Behandlung des Bluthochdrucks, die Beta-2-Mimetika zur Therapie asthmatischer Zustände oder die Histamin-H₂-Rezeptorenblocker als Medikamente gegen Magensäureüberschuss und Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre².

Diese breite Anerkennung und Anwendung des Rezeptor-Konzepts in der Pharmakologie und Therapie ist jedoch ein relativ rezentes Phänomen. In den frühen 1950er Jahren wurde noch ernsthaft gewarnt, man solle es mit der Spekulation über spezifische Rezeptoren nicht zu weit treiben, denn schliesslich könne der Schöpfer nicht gewusst haben, welche verschiedenen Pharmaka die Menschen einmal entwickeln würden³. Noch 1964 hiess es in den einleitenden Bemerkungen zu einem Werk über molekulare Pharmakologie:

To most of the modern pharmacologists the receptor is like a beautiful but remote lady. He has written her many a letter and quite often she has answered the letters. From these answers the pharmacologist has built himself an image of this fair lady. He cannot, however, truly claim ever to have seen her, although one day he may do so.⁴

1 Siehe einführend Dean 1987; Foreman/Johansen 2003.

2 Siehe Shanks 1984; Ennis/Lorenz 1984; Weatherall 1990, 240–242.

3 Stille/Bickel/Göing 1994, 390.

4 de Jongh 1964, xvi. Siehe auch Halliwell 2004.

Diese mahnenden Kommentare verweisen zurück auf den noch unsicheren Stand, den die Rezeptor-Theorie der Arzneimittelwirkungen bis weit in die Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg hatte. Obwohl das Rezeptor-Konzept als solches bereits um 1900 formuliert worden war, hatte es bis zum Ende der 1940er Jahre noch keine durchgängige Anerkennung gefunden. In diesem Beitrag sollen die Anfangsphase des Rezeptor-Konzepts und die Gründe für seine nur zögerliche Akzeptanz untersucht werden. Insbesondere wird die wissenschaftliche Evidenz beleuchtet werden, welche für das Konzept angeführt und von den zeitgenössischen Gegnern kritisiert wurde. Hierbei wird deutlich, dass sich die Diskussion um die Rezeptoren vor dem Hintergrund zweier allgemeiner Entwicklungen vollzog: der allmählichen Verselbständigung der Experimentellen Pharmakologie aus der Physiologie und dem Übergang von einer vorwiegend qualitativen zu einer zunehmend quantitativen Pharmakologie.

Paul Ehrlichs Seitenkettentheorie

Nicht nur im deutschen Sprachraum ist vor allem der Beitrag Paul Ehrlichs (1854–1915) zur Entstehung des Rezeptor-Konzepts bekannt⁵. Ehrlichs Seitenkettentheorie bildete eine wichtige Grundlage für seine Arbeiten zur Hämolyse und zu einer Chemotherapie der Trypanosomiasis und der Syphilis. Letztere Forschungen fanden 1910 mit der Einführung des Salvarsans, der sogenannten «magic bullet» gegen die Syphiliserreger, ihren Höhepunkt. Ehrlichs Seitenkettentheorie entwickelte sich im Zuge seiner Studien zur Anfärbung von Körperzellen und Geweben, zum Sauerstoffverbrauch von Zellen und insbesondere zur Interaktion zwischen bakteriellen Giften (Toxinen) und Antitoxinen. Im Jahr 1897 veröffentlichte Ehrlich erstmals vollständig seine Seitenkettentheorie der Antitoxin-Bildung. Hiernach sollte das grosse «Molekül» des Zellprotoplasmas bestimmte Seitenketten besitzen, an welche sich die von den Bakterien produzierten Toxine chemisch binden könnten. Die so besetzten Seitenketten könnten ihre physiologischen Aufgaben nicht mehr erfüllen. Deshalb bilde die Zelle zusätzliche Seitenketten, wobei sie überkompensiere. Ein Teil der zusätzlichen Seitenketten löse sich von der Zelle ab und fungiere nun als Antitoxine oder Antikörper im Blut⁶. Im Jahr 1900 ersetzte Ehrlich dann den Begriff «Seitenkette» durch den Begriff «Receptor»⁷.

5 Siehe Silverstein 2002; Prüll 2003.

6 Ehrlich 1897, 94f.

7 Ehrlich/Morgenroth 1900, 196.

Allerdings schloss Ehrlich eine Bindung pflanzlicher Drogen und Medikamente an Zellrezeptoren zunächst aus. Zu leicht liessen sich solche Substanzen mit Lösungsmitteln wieder aus den Geweben auswaschen. Bis etwa 1907 bezog sich sein Rezeptor-Konzept lediglich auf die bakteriellen Toxine und auf physiologische Fermente und Nährstoffe. Erst dann änderte Ehrlich seine Ansicht und postulierte die Existenz sogenannter «Chemorezeptoren» für verschiedene chemische Substanzen⁸. Den Hintergrund für diesen Meinungswandel bildeten zum Teil Ehrlichs chemotherapeutische Untersuchungen mit Farbstoffen und Arsenverbindungen an Trypanosomen⁹. Zum anderen Teil waren hierfür die Experimente des Physiologen John Newport Langley (1852–1925) in Cambridge verantwortlich.

Ohne den Beitrag Ehrlichs zu schmälern, lässt sich zeigen, dass der eigentliche Weg zu einem Rezeptor-Konzept der *Arzneimittelwirkung* von den physiologischen Studien Langleys ausging. Während Ehrlich im Kontext seiner immunologischen Arbeiten als erster ein Rezeptor-Konzept als solches formulierte, war Langley der erste, der die Vorstellung spezifischer Rezeptoren für pflanzliche Gifte (Alkaloide) und für Hormone entwickelte. Im ersten Teil dieses Artikels sollen daher Langleys Versuche und deren näherer Kontext betrachtet werden¹⁰. Langleys Rezeptor-Konzept entstand unabhängig von demjenigen Ehrlichs und war in die physiologischen Forschungsprobleme seiner Zeit eingebettet. Im zweiten Teil wird aufgezeigt, wie Langleys Konzept von pharmakologischer Seite erhebliche Kritik erfuhr. Im dritten Teil wird dann jedoch dargestellt werden, wie das Rezeptor-Konzept von dem führenden britischen Pharmakologen der Zwischenkriegszeit, Alfred Joseph Clark (1885–1941), auf einer neuen, quantitativen Basis aufgegriffen und zu einer umfassenderen Theorie weiterentwickelt wurde.

J. N. Langleys Konzept der «rezeptiven Substanzen»

Langley entstammte der Cambridge School of Physiology um Michael Foster (1836–1907). Bereits als Student der Naturwissenschaften, in den 1870er Jahren, nahm er an den Forschungen Fosters teil. Dieser interessierte sich damals für die Frage, ob die automatische Herzaktivität myogenen oder neurogenen Ursprungs sei¹¹. Der junge Langley erhielt die Aufgabe, die Droge Jaborandi auf ihre physiologischen Wirkungen, insbesondere auf

⁸ Ehrlich 1907b; Parascandola 1986, 134–137.

⁹ Ehrlich 1907a.

¹⁰ Eine ausführliche Diskussion der Versuche Langleys wird in Maehle 2004 geliefert.

¹¹ Siehe Geison 1978, 193–235, 242–244.

ihre Herzwirkung hin, zu untersuchen. Dies entsprach der auf François Magendie (1783–1855) zurückgehenden Tradition, die Wirkungsweise neuer pflanzlicher Drogen (oder ihrer Alkaloide) im Tierexperiment zu studieren und hierbei sowohl pharmakologische als auch physiologische Sachverhalte aufzuklären¹². Langleys Versuche mit Jaborandi zeigten dessen verlangsamende Wirkung auf die Schlagfrequenz des Säugetier- und Froschherzens. Diese Wirkung liess sich auch am curarisierten Tier erzeugen, das heisst, wenn die Herznerven – wie man damals annahm – durch Curare gelähmt waren. Zudem liess sich der Jaborandi-Effekt durch Gabe von Atropin aufheben. Dieser Antagonismus zwischen Atropin und Jaborandi konnte auch dargestellt werden, wenn Lösungen der beiden Substanzen nacheinander direkt auf Teile des Herzens aufgebracht wurden. Für Langley ergab sich daraus die Schlussfolgerung, dass Jaborandi peripher von den Endigungen der Herznerven angriff, also an den Zellen des Herzmuskels selbst¹³.

Diese Folgerung hatte weitreichende Implikationen. Sie stützte zunächst Fosters These eines myogenen Ursprungs der Herztätigkeit. Darüber hinaus positionierte sie Langley in einer der zentralen physiologisch-pharmakologischen Forschungsfragen der Zeit. Um die Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert, zu Zeiten Magendies, hatte man noch die Frage untersucht, ob Gifte direkt auf Nerven oder erst nach Resorption und Transport über die Blutbahn wirken¹⁴. Diese Frage war inzwischen zugunsten einer resorptiven Giftwirkung entschieden. Zu Langleys Zeit, gegen Ende des 19. Jahrhunderts, diskutierte man nun die Frage, ob die in die Körpergewebe transportierten Giftmoleküle an den peripheren Nervenenden oder an den Körperzellen selbst, also an den Muskelzellen, Drüsenzellen usw., angreifen. Langleys Ergebnisse sprachen für letztere Hypothese.

Vor diesem Hintergrund vertiefte Langley seine Studien. In seinen weiteren Versuchen verwandte er bereits das Alkaloid Pilokarpin, das 1875 aus Jaborandi isoliert worden war. Langley stellte nun den Antagonismus zwischen Pilokarpin und Atropin an der Speicheldrüse von Hund und Katze dar: Pilokarpin regte die Sekretion an, Atropin stoppte sie, eine neue Dosis Pilokarpin brachte sie wieder in Gang, noch mehr Atropin hielt sie wieder an, usw. Der Effekt hing, wie Langley feststellte, nach dem Massenwirkungsgesetz von der relativen Menge der beiden Gifte ab¹⁵. Im Zuge dieser Arbeiten stiess Langley auf die ganz ähnlichen Experimente des Züricher Physiologen Balthasar Luchsinger (1849–1886). Dieser hatte etwa zur

12 Siehe Lesch 1984; Bickel 2000.

13 Langley 1875a; Langley 1875b; Langley 1875c.

14 Siehe Lesch 1984; Maehle 1999.

15 Langley 1876; Langley 1878.

selben Zeit den Antagonismus Pilokarpin–Atropin an den Schweissdrüsen der Katze untersucht und das Phänomen eindrucksvoll beschrieben. Die Wirkungen der beiden Gifte würden sich algebraisch addieren, «wie ‹Wellenberg und Wellenthal›, wie Plus und Minus». Luchsinger stellte die Hypothese auf, der jeweilige Gesamteffekt hänge von der relativen Anzahl der vorhandenen Pilokarpin- und Atropinmoleküle ab, welche sich mit dem «lebendigen Eiweiss der Zelle», das heisst dem Protoplasma, chemisch verbänden. In Abhängigkeit von der jeweiligen Masse der beiden Gifte und ihrer Affinität zum Protoplasma würden entweder die stimulierenden Pilokarpin-Eiweiss-Verbindungen oder die lähmenden Atropin-Eiweiss-Verbindungen überwiegen¹⁶.

Diesen Gedankengang griff Langley auf und formulierte 1878 die Schlussfolgerung:

[...] we may, I think, without much rashness, assume that there is some substance or substances in the nerve endings or gland cells with which atropin and pilocarpin are capable of forming compounds. On this assumption then the atropin or pilocarpin compounds are formed according to some law of which their relative mass and chemical affinity for the substances are factors.¹⁷

Diese Überlegungen Langleys lassen schon sein späteres Konzept der «rezeptiven Substanzen» der Zellen erahnen. Aber tatsächlich formulierte er sein Rezeptor-Konzept erst 1905, also fast dreissig Jahre später.

Die Gründe dafür lagen in Langleys weiteren Forschungsentscheidungen. Während der nächsten zehn Jahre beschäftigte er sich im Detail mit der Physiologie und Histologie der Drüsen, weniger mit den Fragen antagonistischer Giftwirkungen. Langley stieg in dieser Zeit zum Dozenten und zu Fosters Stellvertreter im Physiologischen Labor auf. Erst gegen Ende der 1880er Jahre kam Langley durch den Eintritt in ein neues Forschungsgebiet wieder vermehrt auf pharmakologische Probleme zurück. Angeregt durch die morphologische und funktionelle Unterscheidung seines Kollegen Walter H. Gaskell (1847–1914) zwischen Sympathikus und Parasympathikus¹⁸, widmete sich Langley nun ausführlich der Physiologie des vegetativen Nervensystems. In seinen funktionellen Analysen setzte er auch verschiedene Alkaloide, vor allem das Nikotin, ein. Wie zuvor das Pilokarpin, stellte sich Nikotin als eine Substanz dar, die direkt an Zellen (in diesem Fall an sympathischen Ganglienzellen) und nicht an den Enden von Nervenfasern anzugreifen schien¹⁹. Um die Jahrhundertwende wurde die Frage nach dem genauen Angriffspunkt von Giften auch vor dem Hintergrund der neuen

16 Luchsinger 1877, 488, 491f.

17 Langley 1878, 367.

18 Siehe Langley 1915; Geison 1978, 313–319.

19 Langley/Dickinson 1889; Langley/Dickinson 1890.

Neuronentheorie gestellt²⁰. Zudem war sie für eine neu gefundene, stark wirksame körpereigene Substanz zu klären: den Extrakt der Nebenniere bzw. das 1901 daraus isolierte Adrenalin.

Die Forscher, die sich in Tierexperimenten mit dieser Frage beschäftigten, lassen sich in zwei Lager einteilen: diejenigen, die eine Wirkung des Adrenalins auf sympathische Nervenendigungen annahmen, und diejenigen, die für eine direkte Adrenalinwirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße und Organe eintraten. Langley gehörte letzterem Lager an. Entscheidend war für ihn dabei eine Versuchsanordnung, die auf den Berliner Physiologen Max Lewandowsky (1876–1918) zurückging. Die sympathischen Nervenfasern wurden durch Exstirpation der zugehörigen Ganglien zur Degeneration gebracht, bevor der Nebennierenextrakt getestet wurde. Da der Extrakt auch nach Degeneration der Nervenfasern seine kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur entfaltete, musste er wohl direkt auf die Muskelzellen wirken²¹. Doch insbesondere ein Befund, der von einem Kollegen Langleys in Cambridge erhoben worden war, schien dem zu widersprechen. Walter E. Dixon (1871–1931) zeigte, wie die durch Adrenalin hervorgerufene typische Kontraktion der Blutgefäße durch vorherige Gabe von Apocodein verhindert werden konnte, dass jedoch eine anschließende Injektion von Bariumchlorid gleichwohl eine Gefässkontraktion hervorrief. Dies liess sich so interpretieren, dass Adrenalin und Apocodein auf die Nervenendigungen wirkten, während das Bariumchlorid direkt die glatte Muskulatur der Gefäße zur Kontraktion brachte²².

Langley, inzwischen Professor der Physiologie, und sein Student Thomas Renton Elliott (1877–1961) nahmen sich dieses Problems in weiteren Degenerationsexperimenten an. Elliott folgerte aus seinen Versuchen, Adrenalin wirke weder auf das periphere Nervenende noch auf die Muskelzelle selbst ein, sondern auf ein hypothetisches Verbindungsstück zwischen den beiden, die sogenannte «myoneural junction»²³. Langley selbst schlug dagegen vor, das Adrenalin greife nicht direkt an der kontraktile Substanz, sondern an «akzessorischen protoplasmatischen Substanzen» der Muskelzelle an²⁴. Damit war der Rezeptor-Gedanke schon angedeutet. Langley verfolgte ihn nun auch für die quergestreifte Skelettmuskulatur. Die am Hahn durch Nikotin-Injektion erzeugte tonische Kontraktur bestimmter Beinmuskeln liess sich durch Curare antagonisieren. Dies war auch dann der

20 Langley 1901a. Einen Abriss der Anfänge der Neuronentheorie liefert Robinson 2001, 1–30.

21 Lewandowsky 1899; Langley 1901b.

22 Brodie/Dixon 1904, 497f.

23 Elliott 1905, 434–438.

24 Langley 1905, 375f.

Fall, wenn die zugehörigen Nerven zertrennt und zur Degeneration gebracht worden waren. In Analogie zum Antagonismus zwischen Pilokarpin und Atropin führte Langley dies darauf zurück, dass Nikotin und Curare um die Bindung an dieselben protoplasmatischen Substanzen der Muskelzelle konkurrierten. Ausserdem liess sich selbst am curarisierten, also erschlafften Muskel durch direkte elektrische Reizung eine Kontraktion erzeugen. Langley folgerte daraus, dass weder die Gifte noch die Nervenimpulse direkt auf die kontraktile Substanz der Muskelzelle wirkten, sondern auf deren «akzessorische Substanz», und er fuhr fort: «Since this accessory substance is the recipient of stimuli which it transfers to the contractile material, we may speak of it as the *receptive substance* of the muscle.»²⁵

Mit dieser, 1905 veröffentlichten Feststellung war Langleys Rezeptor-Konzept erstmals klar formuliert. Langley schlug vor, dass es auch für die Wirkung anderer Pflanzenalkaloide, wie Pilokarpin, Atropin und Strychnin, und für andere Hormone neben dem Adrenalin, zum Beispiel Thyroidin, Sekretin und die Geschlechtshormone, gelten könnte. Jede Körperzelle habe mindestens zwei Komponenten: die «Hauptsubstanz», die für die jeweilige Hauptfunktion, wie Kontraktion oder Sekretion, verantwortlich sei; und die «rezeptive Substanz», auf die chemische Substanzen oder Nervenimpulse einwirkten, und die daraufhin den Metabolismus der Hauptsubstanz verändere²⁶.

Kritik des Rezeptor-Konzepts und W. Straubs Potentialgift-Theorie

Im August 1907 stellte Langley sein Konzept der rezeptiven Substanzen auf dem 7. Internationalen Physiologenkongress in Heidelberg vor²⁷. Hier wurde er mit einem kritischen Vortrag von Rudolf Magnus (1873–1927) konfrontiert, der damals Dozent im Heidelberger Pharmakologischen Institut war. Magnus setzte sich mit der Frage auseinander, ob man durch antagonistische Giftversuche den Angriffspunkt eines Giftes bestimmen könne. In eigenen Tierversuchen zeigte Magnus, dass die Schlussfolgerung über den Angriffspunkt von Curare davon abhing, welchen Antagonisten man verwendete. Gebrauchte man Nikotin, wie Langley, sprachen die Versuchsergebnisse für ein Angreifen des Curare an den Muskelzellen. Verwandte man dagegen Physostigmin, wie Magnus das tat, ergab sich Evidenz für eine Wirkung des Curare auf die peripheren Nervenendigungen. Das gleiche Problem stellte

25 Langley 1905, 399.

26 Langley 1905, 400f., 411; Langley 1906.

27 Langley 1907.

sich, wenn man Atropin entweder gegen Pilocarpin oder gegen Physostigmin testete. Magnus folgerte, dass man aus antagonistischen Giftversuchen «überhaupt nichts über den Angriffspunkt eines Giftes erfahren kann²⁸». Damit war ein wesentliches Beweisstück für Langleys Rezeptor-Konzept öffentlich in Frage gestellt worden. Entsprechend kam es zu einer lebhaften Diskussion zwischen den beiden Rednern²⁹.

Auch in England regte sich Widerspruch gegen Langleys Lehre von den rezeptiven Substanzen. Walter Dixon, inzwischen Dozent für Pharmakologie in Cambridge, prüfte 1909 das Rezeptor-Konzept am Beispiel von Strychnin, dessen spezifische Wirkung auf das Rückenmark bekannt war. In Experimenten mit Rückenmarksemulsionen konnte Dixon keine chemische Bindung des Alkaloids Strychnin an das Nervengewebe nachweisen. Dementsprechend bezweifelte er die von Langley behauptete Existenz spezifischer Rezeptoren für Pflanzenalkaloide. Allerdings war er bereit, die Existenz von Rezeptoren für körpereigene Substanzen (Hormone), wie das von ihm untersuchte Sekretin, anzunehmen³⁰.

Henry Hallett Dale (1875–1968) und George Barger (1878–1939) von den Wellcome Physiological Research Laboratories kritisierten 1910 Langleys Konzept aus chemischer Perspektive. In der Nachfolge von Studien Langleys und Elliotts über die Beziehungen zwischen Adrenalinwirkung und Sympathikusaktivität³¹ untersuchten sie eine Reihe von Substanzen, die Katecholamine, welche sympathikusähnliche Wirkungen hervorriefen. Barger und Dale konnten allerdings kein gemeinsames (chemisches) Strukturelement dieser sogenannten «Sympathomimetika» finden, welches auf eine chemische Bindung an spezifische chemische Rezeptoren hingedeutet hätte. Aus diesem Grunde äusserten sie sich skeptisch gegenüber Langleys Rezeptor-Konzept. Statt dessen neigten sie einer anderen Theorie der Arzneimittelwirkung zu, welche im wesentlichen auf den Freiburger Pharmakologen Walther Straub (1874–1944) zurückging. Diese Theorie betonte die *physikalischen* Eigenschaften chemischer Substanzen und ihr Vermögen, mehr oder weniger leicht die Membranen der Körperzellen zu durchdringen. Dale und Barger zufolge sollten sich die Sympathomimetika nach dieser Theorie in den Membranen bestimmter Zellarten besonders leicht lösen können³².

28 Magnus 1908, 106.

29 Magnus 2002, 141.

30 Dixon/Hamill 1909.

31 Bereits 1904 hatte Elliott die Hypothese formuliert, Adrenalin könnte als chemisches Stimulans freigesetzt werden, wenn Nervenimpulse des Sympathikus in der Peripherie eintreffen. Vgl. Elliott 1904, xxi.

32 Barger/Dale 1910, 56f.

Jene «physikalische Theorie» der Arznei- und Giftwirkung war von etwa 1910 bis in die 1930er Jahre die wesentliche Konkurrentin des chemisch angelegten Rezeptor-Konzepts³³. Straubs Evidenz für die pharmakologische Bedeutung der Zellmembran bezog sich unter anderem auf die bekannte Affinität von Narkosemitteln zu fetthaltigen Geweben, die eine besondere Rolle der Membranlipide der Nervenzellen nahelegte³⁴. Ein weiteres Argument bildete Straubs Beobachtung, dass herzwirksame Glykoside, wie das Strophanthin, nur in minimalen Mengen in das Innere der Herzzellen zu gelangen schienen. Auch dies sprach für eine Membranwirkung, die zum Beispiel in einer Veränderung der Oberflächenspannung der Zellen bestehen konnte³⁵. Zudem hatte sich Straub – wie zuvor Langley – mit dem Antagonismus zwischen verschiedenen Alkaloiden befasst. Auf der Basis seines Studiums der Wirkung von Muskarin (Gift des Fliegenpilzes) auf das isolierte Herz der Meerschnecke (*Aplysia*), des Rochens (*Torpedo*) und des Frosches entwickelte Straub seine sogenannte «Potentialgift-Theorie». Hiernach entfaltete Muskarin nur so lange seine Giftwirkung, wie es aufgrund eines Konzentrationspotentials aus der Umgebung ins Zellinnere einströmte und dadurch die physiologischen Funktionen der Zellmembran störte. Die vorübergehend funktionsunfähige Membran würde die chemischen Abbauprodukte der Zelle nicht mehr passieren lassen und auf diese Weise einen Stillstand der Zellfunktionen herbeiführen. Atropin sollte antagonistisch wirken, indem es den Einstrom von Muskarinmolekülen in die Zelle verlangsamt. Straub schlug vor, dass seine Potential-Theorie der Giftwirkung auch für andere Alkaloide, wie Pilocarpin, Physostigmin und Nikotin, gelten könnte, und ebenso für das Hormon Adrenalin³⁶. In einem Vortrag vor der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte im Jahr 1912 machte er seinen Standpunkt weiter deutlich: «An die Zellmembran, *in* sie oder *durch* sie muss jede wirksame Substanz und jede dieser drei Deformationen der Membran kann alleinige Ursache einer Funktionsänderung – einer pharmakologischen Wirkung sein³⁷.»

Zugleich äusserte er sich kritisch über die von Ehrlich postulierten «Chemorezeptoren». Es gebe «unendlich viele» pharmakologisch wirksame Substanzen, wie Stickoxydul, Kohlensäure, Kalisalze, und viele indifferente Narkotika, die aufgrund ihrer Konstitution zu einer chemischen Reaktion im Organismus kaum fähig seien. Entsprechend folgerte Straub:

33 Zu weiteren Arzneimitteltheorien in diesem Zeitraum siehe Prüll/Maehle/Halliwell 2003, 24f.

34 Straub 1912, 9f.

35 Straub 1910.

36 Straub 1905; Straub 1907, 138f., 143f., 148.

37 Straub 1912, 25.

Wollte man für diese, wie gesagt, zahlreichen Fälle mit «Chemorezeptoren» operieren, so verwandelt man nur dabei das eine Wunder in ein anderes. Die Existenz von Chemorezeptoren für Gifte soll nicht geleugnet werden, aber generell ist sie nicht, und damit kann auf ihnen auch keine weitfassende Theorie basieren.³⁸

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung um eine chemische, rezeptorvermittelte und eine physikalische, membranvermittelte Theorie der Arznei- und Giftwirkung dauerte über den Tod Ehrlichs im Jahr 1915 und den Langleys im Jahr 1925 hinaus an. Dies lag zum Teil daran, dass mit den damaligen technologischen Möglichkeiten für beide Theorien nur *indirekte* Beweise vorgelegt werden konnten. Erst ab der Mitte des 20. Jahrhunderts wurden allmählich Labortechniken eingeführt, die Schritt für Schritt die Rezeptoren als «Realität» etablierten, wie die Verfahren zur Auftrennung von Proteinen, zur radioaktiven Markierung von Substanzen, und schliesslich die modernen molekularbiologischen Methoden³⁹. Auch in der biologischen Forschung des späten 19. und frühen 20. Jahrhunderts standen sich chemisch und physikalisch ausgerichtete Erklärungsmodelle für die Lebensphänomene gegenüber⁴⁰.

Davon abgesehen spielte aber wohl auch die unterschiedliche fachliche Herkunft der Protagonisten jener zwei gegensätzlichen pharmakologischen Theorien eine Rolle. Straub entstammte der einflussreichen pharmakologischen Schule um Oswald Schmiedeberg (1838–1921) in Strassburg⁴¹ und machte eine rasante Karriere, die ihn zwischen 1905 und 1907 über Professuren in Marburg und Würzburg nach Freiburg und schliesslich 1923 nach München führte. Straub war einer der einflussreichsten deutschen Pharmakologen seiner Zeit und auch international bekannt. Dies mag seiner physikalischen Theorie der Arzneimittelwirkung besonderes Gewicht verliehen haben. Die frühen Vertreter der chemischen Rezeptor-Theorie, Langley und Ehrlich, waren zwar nicht minder prominent, aber nicht im sich zunehmend verselbständigenden Fach Experimentelle Pharmakologie. Ehrlich hatte seine Seitenkettentheorie im Zuge seiner histologischen, biochemischen und immunologischen Studien entwickelt. Langleys Konzept der rezeptiven Substanzen war letztlich ein Nebenprodukt seiner Forschungen auf dem Gebiet der Neurophysiologie. Langley war eine internationale Autorität in der Physiologie des vegetativen Nervensystems – nicht in der Experimentellen Pharmakologie. Obwohl die Grenzen zwischen Physiologie

38 Straub 1912, 4.

39 Robinson 2001, 157–166, 199–216. Auch in der Hormonforschung gab es anhaltende Widerstände gegen das Rezeptor-Konzept, zum Beispiel noch Anfang der 1970er Jahre gegen die Anerkennung intrazellulärer Östrogen-Rezeptoren. Siehe Jensen 1992.

40 Fruton 1976.

41 Siehe Stille/Bickel/Göing 1994, 222–230.

und Pharmakologie vor wie nach dem Ersten Weltkrieg noch durchaus fließend waren, entstammte die Rezeptor-Theorie zweifellos nicht dem Hauptstrom pharmakologischer Forschung. Dies wird ihre Akzeptanz verzögert haben. Noch 1938 bemerkte Straub auf dem 16. Internationalen Physiologenkongress in Zürich:

[...] darf ich vielleicht daran erinnern, dass es zweierlei Pharmakologen gibt: solche, die mit einem chemischen Stoff den lebenden Organismus studieren, wie zum Beispiel *Claude Bernard* mit dem Curare oder *Langley* mit dem Nikotin, und solche, die mit einem lebenden Organismus einen chemischen Stoff studieren; die ersteren betreiben Physiologie, die anderen Pharmakologie!⁴²

Rezeptor-Theorie auf quantitativer Basis bei A. J. Clark

Die genannten Hintergründe sind relevant für das Verständnis der Weiterentwicklung des Rezeptor-Konzepts während der Zwischenkriegszeit durch den britischen Pharmakologen Alfred Joseph Clark. Als Student in Cambridge hatte Clark auch bei Langley Unterricht erhalten, und zwar in eben den Jahren, als dieser sein Rezeptor-Konzept vorstellte⁴³. Im Jahr 1907 hatte Clark auch einige Monate in Marburg verbracht, wo unmittelbar zuvor Walther Straub gelehrt hatte. Es war jedoch Walter Dixon in Cambridge, der den angehenden Mediziner Clark für die Experimentelle Pharmakologie begeisterte. Mit einem zweijährigen Forschungsstipendium der British Medical Association folgte Clark 1911 Dixon an das Pharmacology Department von King's College, London. Das zweite Jahr verbrachte Clark dann bei dem Pharmakologen Arthur R. Cushny (1866–1926) am University College London, bevor er selbst 1913 Lecturer in Pharmacology am Londoner Guy's Hospital wurde. Wie Dixon beschäftigte sich auch Cushny mit Langleys Rezeptor-Konzept. Im Jahr 1910 zum Beispiel verwendete Cushny es für die Interpretation seiner Versuchsergebnisse zur antagonistischen Wirkung von Pilocarpin und Atropin auf den Uterus. Auch mit Straubs Potentialgift-Theorie setzte er sich in diesem Zusammenhang auseinander⁴⁴. In seinen Arbeiten über die unterschiedliche Wirkung optischer Isomere kombinierte Cushny später das Rezeptor-Konzept mit der physikalischen Theorie der Arzneimittelwirkungen, hielt allerdings letztere für bedeutender in der Erklärung pharmakologischer Effekte⁴⁵.

42 Straub 1938, 91.

43 Zur Biographie Clarks siehe Clark 1985.

44 Cushny 1910.

45 Parascandola 1975a; Parascandola 1975b.

Es überrascht daher nicht, dass bereits die ersten Originalarbeiten Clarks aus der Zeit vor dem Ersten Weltkrieg die Kontroverse zwischen Vertretern einer chemischen und einer physikalischen Theorie der Arzneimittelwirkung reflektierten. Angeregt durch Straubs Untersuchungen studierte Clark die Wirkung der Glykoside Strophanthin und Digitoxin am isolierten, perfundierten Froschherz. Er bestätigte dabei Straubs Beobachtung, dass nur «winzige Spuren» des Strophanthins in die Herzzellen aufgenommen wurden, fand aber auch, dass die aufgenommene Menge immerhin einem Viertel derjenigen Dosis entsprach, die das Froschherz zum Stillstand bringen konnte. Ausserdem hielt die pharmakologische Wirkung von Digitoxin auch nach Auswaschen des Glykosids aus dem Herzpräparat an. Auf dieser Basis stimmte Clark zwar Straubs Hypothese zu, dass die Herzglykoside physikalisch durch eine Veränderung der Oberflächenspannung der Zellmembran wirkten; aber zugleich räumte er ausdrücklich auch «die Möglichkeit einer chemischen Verbindung zwischen der Droge und dem Herzmuskel» ein⁴⁶. Zudem erschien die Verringerung der Oberflächenspannung als alleinige Erklärung für die Strophanthin-Wirkung unzureichend, weil dieser Effekt von anderen Substanzen, die kaum herzwirksam waren, wie Saponin oder Ölemulsion, in viel stärkerem Masse erzeugt wurde⁴⁷.

Clark orientierte sich also anfangs an Straubs physikalischer Theorie der Giftwirkung, hatte aber durchaus kritische Anmerkungen dazu im Sinne der chemischen Theorie zu machen. Diese Tendenz Clarks verstärkte sich in der Zeit nach dem Ersten Weltkrieg. Am Ende des Krieges hatte Clark eine Professur für Pharmakologie in Kapstadt erhalten, doch folgte er bereits 1920 einem Ruf auf den Lehrstuhl am University College London, der durch den Wechsel Cushnys nach Edinburgh vakant geworden war. Kurz bevor Clark seinerseits 1926 als Nachfolger Cushnys auf den Edinburgher Lehrstuhl für Materia Medica kam, begann er mit Untersuchungen über die Wirkungen von Acetylcholin.

Acetylcholin war zu dieser Zeit noch nicht als eine körpereigene Substanz und als Neurotransmitter nachgewiesen. Diese Charakterisierungen erfolgten erst Ende der 1920er und Anfang der 1930er Jahre durch Henry Dale und seine Mitarbeiter am National Institute for Medical Research in London. Aber bereits 1914 hatte Dale in den Wellcome Physiological Research Laboratories im Kontext seiner Forschungen über Mutterkornpräparate das Acetylcholin ausführlich auf seine pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht⁴⁸. Zudem galt Acetylcholin als wahrscheinlicher Kandidat für den

46 Clark 1912, 196.

47 Clark 1913, 232.

48 Siehe Tansey 1995; Dupont 1999, Kap. II; Robinson 2001, 59–68.

1921/22 von Otto Loewi (1873–1961) postulierten «Vagusstoff», welcher nach Reizung des Vagusnerven gebildet werden sollte und die Herztätigkeit verlangsamte⁴⁹. Loewi selbst hatte in diesem Zusammenhang Langleys Konzept der «receptive substances» aufgegriffen und entsprechend vermutet, dass der Vagusstoff nicht auf den Nerv, sondern direkt auf das «Erfangsorgan» (d.h. das Herz) einwirkte⁵⁰.

Clark erschien das Acetylcholin aufgrund seiner reversiblen und graduellen Wirkung besonders gut geeignet, die grundlegenden Beziehungen zwischen Wirksubstanz und Körperzelle zu studieren⁵¹. Er testete Acetylcholin am isolierten Ventrikel des Froschherzens⁵², auf den es hemmend wirkte, und zum Vergleich auch am *Rectus-abdominis*-Muskel des Frosches, den es zur Kontraktion anregte. Wenn in einem Koordinatensystem die Wirkungsstärke der Substanz (in Prozent der Maximalwirkung) gegen ihre Konzentration aufgetragen wurde, ergab sich eine Hyperbel, und wenn sie gegen den Logarithmus der Konzentration eingetragen wurde, eine S-förmige Kurve. Nach Clark konnte die Hyperbel mit der Gleichung $Kx = y/100 - y$ beschrieben werden, wobei x die Konzentration des Acetylcholins, y seine Wirkung und K eine Konstante war⁵³. John Henry Gaddum (1900–1965) in den Wellcome Physiological Research Laboratories hatte in Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin auf den Kaninchenuterus kurz zuvor ebenfalls eine S-förmige Kurve erhalten, als er die Wirkungsstärke (Kontraktionshöhe) gegen den Logarithmus der Konzentration der Substanz auftrug. Gaddum interpretierte diese Kurve als Ausdruck einer Wirkung des Adrenalins auf eine Anzahl von «Einheiten» (*units*) oder «Elementen» (*elements*) der Uterusmuskulatur, die in ihrer Empfindlichkeit einer Normalverteilung folgten⁵⁴. Clark versuchte ausserdem, eine möglichst genaue Vorstellung von der Acetylcholin-Menge zu gewinnen, die eine eben noch erkennbare Wirkung hervorrief. Seine Versuchsdaten und verschiedene Berechnungen führten ihn zu dem Ergebnis, dass dies die Menge von etwa 20 000 Acetylcholin-Molekülen pro Herzmuskelzelle war. Diese Menge war, wie Clark betonte, *nicht* ausreichend, um eine kon-

49 Loewi 1921; Loewi 1922; Loewi/Navratil 1926a; Loewi/Navratil 1926b; Clark 1927, 140.

50 Loewi 1922, 212.

51 Clark 1926, 530.

52 Clark untersuchte auch ausführlich die Physiologie und Biochemie des Froschherzens; siehe Clark/Eggleton/Eggleton/Gaddie/Stewart 1938.

53 Clark 1926, 530–536; Clark 1933, 146–148.

54 Gaddum 1926, 142, 150. Gaddum ersetzte später die Begriffe «units» und «elements» durch «receptors» und schlug vor, dass antagonistische Substanzen dadurch wirken, dass sie mit der aktiven Substanz um dieselben Rezeptoren konkurrieren und diese blockieren; siehe Gaddum 1937.

tinuierliche Molekülschicht auf den Herzzellen oder im Inneren der Herzzellen zu bilden⁵⁵.

Diese quantitativen Ergebnisse zusammennehmend folgte Clark, dass sich die Dosis (Konzentrations)-Wirkungsbeziehung des Acetylcholins am besten durch eine reversible, monomolekulare Reaktion zwischen der Droge und einer begrenzten Zahl von Rezeptoren auf oder in den Zellen erklären lasse⁵⁶. Mit diesen, erstmals 1926 veröffentlichten Feststellungen hatte das Rezeptor-Konzept eine wichtige quantitative Stütze erhalten⁵⁷. Im Jahr 1933 publizierte Clark seine Monographie *The Mode of Action of Drugs on Cells*, in der er sich auf der Basis eigener wie fremder Versuchsergebnisse umfassend mit der Theorie der Arzneimittelwirkungen auseinandersetzte. Sein erklärtes Ziel war hierbei, zu einer neuen, quantitativen Betrachtungsweise in der Pharmakologie beizutragen und die Arzneimittelwirkungen nach Möglichkeit im Einklang mit den Gesetzen der physikalischen Chemie zu verstehen⁵⁸. In diesem Kontext formulierte Clark die sogenannte «receptor occupancy theory». Nach dieser Theorie war die Wirkungsstärke einer Substanz dem Anteil der von ihr besetzten Zellrezeptoren direkt proportional. Allerdings war sich schon Clark darüber im klaren, dass die Maximalwirkung einer Substanz bereits dann erreicht werden konnte, wenn nur ein Teil der verfügbaren Rezeptoren besetzt war⁵⁹. Das hier angedeutete Konzept der sogenannten «spare receptors» (überzähliger Rezeptoren) wurde dann von der Forschung der 1950er Jahre weiterentwickelt⁶⁰.

Obwohl mit Clark ein international anerkannter Pharmakologe für das Rezeptor-Konzept eingetreten war, kam die Kontroverse um eine physikalische oder chemische Erklärungsweise keineswegs zum Abschluss. Im November 1936 richtete die Royal Society in London eine Diskussionsveranstaltung zu diesem Thema aus, auf der unter anderen Clark und Straub sprachen. Clark beschrieb seine Evidenz für das Rezeptor-Konzept auf der Basis seiner Acetylcholin-Versuche. Diese chemische Theorie, so Clark, sei der Potentialgift-Theorie vorzuziehen, weil sie einen höheren Erklärungs-wert habe und keine Mechanismen annehmen müsse, die in der physika-

55 Clark 1926, 543.

56 Clark 1926, 545f.

57 Siehe auch Parascandola 1982. Bereits kurz nachdem Langley sein Konzept der rezeptiven Substanzen formuliert hatte, versuchte sein Schüler Archibald Vivian Hill (1886–1977), dieses mit quantitativen Daten und mathematischen Analysen zur Wirkung von Nikotin und Curare auf den Froschmuskel zu untermauern (Hill 1909). Dieser Beitrag konnte allerdings Straubs physikalische Theorie nicht entkräften.

58 Clark 1933, 1f.

59 Clark 1933, 61, 133, 147.

60 Siehe Robinson 2001, 148f.

lischen Chemie unbekannt seien⁶¹. Straub hielt dagegen in seinem Beitrag an seiner Potentialgift-Theorie fest. Er betonte, dass auch die Wirkung des Acetylcholins auf diese Weise zu interpretieren sei, ebenso wie die des Adrenalins und wahrscheinlich auch anderer Hormone⁶². Im folgenden Jahr veröffentlichte Clark in der Reihe *Heffters Handbuch der Experimentellen Pharmakologie* ein weiteres grundlegendes Werk zur Theorie der Arzneimittelwirkungen, *General Pharmacology*. Gestützt auf detaillierte, quantitative Untersuchungen zur Acetylcholin- und Adrenalinwirkung argumentierte er hier erneut für die Rezeptor-Theorie⁶³.

Clark und Straub starben beide während des Zweiten Weltkrieges. Bis gegen Ende der 1940er Jahre gewann das Rezeptor-Konzept soweit an Boden, dass es als ein hypothetisches Erklärungsmodell für Arzneimittelwirkungen in der Fachwelt wohl mehrheitlich akzeptiert wurde⁶⁴. Der gleichwohl noch unsichere Stand der Rezeptor-Theorie blieb jedoch auch in der Nachkriegszeit unverkennbar. Als 1948 Raymond P. Ahlquist (1914–1983) in den USA auf tierexperimenteller Basis die grundlegende Unterscheidung zwischen dem Alpha-Typ und dem Beta-Typ der Adrenalin-Rezeptoren vornahm, wurde sein Aufsatz hierüber vom *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* abgelehnt. Aufgrund persönlicher Kontakte konnte Ahlquist ihn schliesslich im *American Journal of Physiology* unterbringen⁶⁵. Die Rezeptorforschung schien der Physiologie immer noch näher zu stehen als der Pharmakologie. Der endgültige Durchbruch des Rezeptor-Konzepts in der Pharmakologie erfolgte erst gegen Mitte der 1960er Jahre mit der Einführung der ersten therapeutisch verwendbaren Beta-Rezeptorenblocker, wie dem Propranolol, durch James Black und Mitarbeiter⁶⁶.

Fazit

Das Rezeptor-Konzept wurde in den ersten fünfzig Jahren seiner Existenz nur zögerlich von der Pharmakologie angenommen. Die Gründe hierfür lagen wahrscheinlich auf zwei Ebenen, derjenigen der Experimentaltechnik und derjenigen der Wissensorganisation. Zum einen waren spezifische Zellrezeptoren in der betreffenden Zeit noch rein hypothetische Entitäten. Für

61 Clark 1937a, 583f.

62 Straub 1937, 585–587.

63 Clark 1937b, 66–76.

64 Flower 2002.

65 Ahlquist 1948; Ahlquist 1973; Carrier 1986, 217.

66 Siehe Shanks 1984.

eine chemische Verbindung von Arzneimitteln und Giften mit spezifischen Zellbestandteilen gab es auf der Grundlage der damals verfügbaren Labormethoden nur indirekte experimentelle Hinweise, zum Beispiel aus antagonistischen Giftversuchen und Experimenten am denervierten Muskel. Diese standen in Konkurrenz zu anderen experimentellen Beobachtungen, die für einen vorwiegend physikalischen Effekt chemischer Substanzen auf die Zellmembran sprachen. Zum anderen stammte das Rezeptor-Konzept nicht unmittelbar aus der Pharmakologie in der Tradition der Schmiedeberg-Schule, sondern es wurde aus der Immunologie Ehrlichs und insbesondere aus der Neurophysiologie Langleys übernommen. Diese Übernahme scheint sich deshalb besonders schwierig gestaltet zu haben, weil einer der wichtigsten Protagonisten der Experimentellen Pharmakologie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, Walther Straub, mit der Potentialgift-Theorie ein attraktives Gegenkonzept vertrat. So erfolgte der eigentliche Durchbruch des Rezeptor-Konzepts in der Pharmakologie erst spät mit der Entwicklung Rezeptor-Subtyp-spezifischer Pharmaka in den 1960er Jahren und vollends mit der Identifikation und Strukturanalyse von Rezeptorproteinen mit Hilfe moderner Labortechniken⁶⁷ in den 1970er und 1980er Jahren. Hinter der heutigen Selbstverständlichkeit des Rezeptor-Konzepts verbirgt sich also eine rund hundertjährige und nicht unkomplizierte Forschungsgeschichte.

Literatur

- Ahlquist, Raymond P., "A Study of the Adrenotropic Receptors", *American Journal of Physiology* 153 (1948) 586–600
- "Adrenergic Receptors: A Personal and Practical View", *Perspectives in Biology and Medicine* 17 (1973) 119–122
- Barger, George/Henry Hallett Dale, "Chemical Structure and Sympathomimetic Action of Amines", *Journal of Physiology* 41 (1910) 19–59
- Bickel, Marcel H., *Die Entwicklung zur experimentellen Pharmakologie 1790–1850: Wegbereiter von Rudolf Buchheim*, Gesnerus Supplementum 46 (Basel 2000)
- Brodie, Thomas Gregor/Walter Ernest Dixon, "Contributions to the Physiology of the Lungs. Part II. On the Innervation of the Pulmonary Blood Vessels; and some Observations on the Action of Suprarenal Extract", *Journal of Physiology* 30 (1904) 476–502
- Carrier, Gerald O., "Evolution of the Dual Adrenergic Receptor Concept: Key to Past Mysteries and Modern Therapy", in: M. J. Parhnam/J. Bruinvels (eds), *Discoveries in Pharmacology, vol. 3: Pharmacological Methods, Receptors & Chemotherapy* (Amsterdam 1986) 203–221
- Clark, Alfred Joseph, "The Influence of Ions upon the Action of Digitalis", *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 5 (1912) 181–197
- "The Mode of Action of Strophanthin upon Cardiac Tissue", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 5 (1913) 215–234
- "The Reaction between Acetyl Choline and Muscle Cells", *Journal of Physiology* 61 (1926) 530–546

⁶⁷ Siehe Robinson 2001, 157–163.

- “The Reaction between Acetyl Choline and Muscle Cells. Part II”, *Journal of Physiology* 64 (1927) 123–143
- *The Mode of Action of Drugs on Cells* (London 1933)
- “Discussion on the Chemical and Physical Basis of Pharmacological Action, 12 November, 1936. Opening Address”, *Proceedings of the Royal Society of London*, Series B, 121 (1937a) 580–584
- *General Pharmacology*, Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, begr. von A. Heffter, Ergänzungswerk, hrsg. von W. Heubner und J. Schüller, Bd. 4 (Berlin 1937b)
- /M. G. Eggleton/P. Eggleton/R. Gaddie/C. P. Stewart, *The Metabolism of the Frog's Heart* (Edinburgh 1938)
- Clark, David Hazell, *Alfred Joseph Clark 1885–1941. A Memoir* (Glastonbury 1985)
- Cushny, Arthur Robertson, “The Action of Atropine, Pilocarpine and Physostigmine”, *Journal of Physiology* 41 (1910) 233–245
- Dean, Philip Michael, *Molecular Foundations of Drug-Receptor Interaction* (Cambridge 1987)
- de Jongh, D. K., “Some Introductory Remarks on the Conception of Receptors”, in: E. J. Ariëns (ed.), *Molecular Pharmacology: The Mode of Action of Biologically Active Compounds*, vol. 1 (New York 1964) xiii–xvi
- Dixon, Walter Ernest/Philip Hamill, “The Mode of Action of Specific Substances with Special Reference to Secretin”, *Journal of Physiology* 38 (1909) 314–336
- Dupont, Jean-Claude, *Histoire de la neurotransmission* (Paris 1999)
- Ehrlich, Paul, «Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen» (Reprinted from *Klinisches Jahrbuch*, 1897), in: Fred Himmelweit (ed.), *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, vol. 2 (London 1956–60) 86–106
- /Julius Morgenroth, «Über Haemolysine. Dritte Mittheilung» (Reprinted from *Berliner klinische Wochenschrift*, 1900), in: Fred Himmelweit (ed.), *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, vol. 2 (London 1956–60) 196–204
- «Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien» (Reprinted from *Berliner klinische Wochenschrift*, 1907a), in: Fred Himmelweit (ed.), *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, vol. 3 (London 1956–60) 81–105
- “Experimental Researches on Specific Therapy” (Harben Lectures, June 1907b), in: Fred Himmelweit (ed.), *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, vol. 3 (London 1956–60) 106–134
- Elliott, Thomas Renton, “On the Action of Adrenalin”, *Journal of Physiology* 31 (1904) xx–xxi
- “The Action of Adrenalin”, *Journal of Physiology* 32 (1905) 401–467
- Ennis, Madeleine/Wilfried Lorenz, “Histamine Receptor Antagonists”, in: M. J. Parnham/J. Bruinvels (eds), *Discoveries in Pharmacology*, vol. 2: *Haemodynamics, Hormones & Inflammation* (Amsterdam 1984) 623–645
- Flower, Rod, “A Long Engagement”, *Nature* 415 (2002) 587
- Foreman, John C./Torben Johansen (eds), *Textbook of Receptor Pharmacology* (Florida 2003)
- Fruton, Joseph S., “The Emergence of Biochemistry”, *Science* 192 (1976) 327–334
- Gaddum, John Henry, “The Action of Adrenalin and Ergotamine on the Uterus of the Rabbit”, *Journal of Physiology* 61 (1926) 141–150
- “The Quantitative Effects of Antagonistic Drugs”, *Journal of Physiology* 89 (1937) 7P–9P
- Geison, Gerald L., *Michael Foster and the Cambridge School of Physiology: The Scientific Enterprise in Late Victorian Society* (Princeton 1978)
- Halliwel, Robert F., “Receptors”, in: International Brain Research Organization (ed.), *Neuroscience History on the Web* (2004) http://ibronew.alp.mcgill.ca/Pub_Main_Display.asp?Main_ID=277
- Hill, Archibald Vivian, “The Mode of Action of Nicotine and Curari, Determined by the Form of the Contraction Curve and the Method of Temperature Coefficients”, *Journal of Physiology* 39 (1909) 361–373
- Jensen, Elwood V., “Remembrance: Gregory Pincus – Catalyst for Early Receptor Studies”, *Endocrinology* 131 (1992) 1581f.
- Langley, John Newport, “Preliminary Notice of Experiments on the Physiological Action of Jaborandi”, *British Medical Journal* February (1875a) 241f.
- “On the Physiological Action of Jaborandi”, *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* April (1875b) 402–404

- “The Action of Jaborandi on the Heart”, *Journal of Anatomy and Physiology* 10 (1875c) 187–201
- “The Action of Pilocarpin on the Sub-Maxillary Gland of the Dog”, *Journal of Anatomy and Physiology* 11 (1876) 173–180
- “On the Physiology of the Salivary Secretion. Part II. On the Mutual Antagonism of Atropin and Pilocarpin, Having Especial Reference to their Relations in the Sub-maxillary Gland of the Cat”, *Journal of Physiology* 1 (1878) 339–369
- “On the Stimulation and Paralysis of Nerve-Cells and of Nerve-Endings. Part I”, *Journal of Physiology* 27 (1901a) 224–236
- “Observations on the Physiological Action of Extracts of the Supra-Renal Bodies”, *Journal of Physiology* 27 (1901b) 237–256
- “On the Reaction of Cells and of Nerve-Endings to Certain Poisons, Chiefly as Regards the Reaction of Striated Muscle to Nicotine and to Curari”, *Journal of Physiology* 33 (1905) 374–413
- “Croonian Lecture, 1906. – On Nerve Endings and on Special Excitable Substances in Cells”, *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 78 (1906) 170–194
- «Nouvelles observations sur la nature non-spécifique des terminaisons nerveuses motrices et sur l'existence de radicules «réceptives» dans le muscle», *Archives Internationales de Physiologie* 5 (1907) 115–118
- “Walter Holbrook Gaskell, 1847–1914”, *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 88 (1915) xxvii–xxxvi
- /William Lee Dickinson, “On the Local Paralysis of Peripheral Ganglia, and on the Connexion of different Classes of Nerve Fibres with them”, *Proceedings of the Royal Society of London* 46 (1889) 423–431
- /William Lee Dickinson, “Action of Various Poisons upon Nerve-Fibres and Peripheral Nerve-Cells”, *Journal of Physiology* 11 (1890) 501–527
- Lesch, John E., *Science and Medicine in France: The Emergence of Experimental Physiology, 1790–1855* (Cambridge, Massachusetts 1984)
- Lewandowsky, Max, «Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf die glatten Muskeln, im Besonderen des Auges», *Pflügers Archiv für Anatomie und Physiologie* (1899) 360–366
- Loewi, Otto, «Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Mitteilung», *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 189 (1921) 239–242
- «Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. II. Mitteilung», *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 193 (1922) 201–213
- /E. Navratil, «Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung», *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 214 (1926a) 678–688
- /E. Navratil, «Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. XI. Mitteilung», *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 214 (1926b) 689–696
- Luchsinger, Balthasar, «Die Wirkungen von Pilocarpin und Atropin auf die Schweissdrüsen der Katze. Ein Beitrag zur Lehre vom doppelseitigen Antagonismus zweier Gifte», *Pflügers Archiv für Anatomie und Physiologie* 15 (1877) 482–492
- Maehle, Andreas-Holger, *Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century*, *Clio Medica* 53 (Amsterdam 1999)
- ““Receptive Substances”: John Newport Langley (1852–1925) and his Path to a Receptor Theory of Drug Action”, *Medical History* 48 (2004) 153–174
- Magnus, Otto, *Rudolf Magnus. Physiologist and Pharmacologist 1873–1927* (Amsterdam 2002)
- Magnus, Rudolf, «Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen?», *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 123 (1908) 99–112
- Parascandola, John, “The Evolution of Stereochemical Concepts in Pharmacology”, in: O. Bertrand Ramsay (ed.), *van’t Hoff – Le Bel Centennial Symposium*, American Chemical Society Symposium Series, No. 12 (1975a) 143–158
- “Arthur Cushny, Optical Isomerism, and the Mechanism of Drug Action”, *Journal of the History of Biology* 8 (1975b) 145–165
- “A. J. Clark: Quantitative Pharmacology and the Receptor Theory”, *Trends in Pharmacological Sciences* 3 (1982) 421–423

- “The Development of Receptor Theory”, in: M. J. Parnham/J. Bruinvels (eds), *Discoveries in Pharmacology*, vol. 3: *Pharmacological Methods, Receptors & Chemotherapy* (Amsterdam 1986) 129–156
- Prüll, Cay-Rüdiger, “Part of a Scientific Master Plan? Paul Ehrlich and the Origins of his Receptor Concept”, *Medical History* 47 (2003) 332–356
- /Andreas-Holger Maehle/Robert F. Halliwell, “Drugs and Cells – Pioneering the Concept of Receptors”, *Pharmacy in History* 45 (2003) 18–30
- Robinson, Joseph D., *Mechanisms of Synaptic Transmission: Bridging the Gaps (1890–1990)* (Oxford 2001)
- Shanks, R. G., “The Discovery of Beta Adrenoceptor Blocking Drugs”, in: M. J. Parnham/J. Bruinvels (eds), *Discoveries in Pharmacology*, vol. 2: *Haemodynamics, Hormones & Inflammation* (Amsterdam 1984) 37–72
- Silverstein, Arthur M., *Paul Ehrlich’s Receptor Immunology: The Magnificent Obsession* (San Diego 2002)
- Stille, Günther/Marcel H. Bickel/Helmut Göing, *Der Weg der Arznei von der Materia Medica zur Pharmakologie: Der Weg von Arneimittelforschung und Arzneitherapie* (Karlsruhe 1994)
- Straub, Walther, «Mechanismus der Muskarinwirkung am Herzen und des Antagonismus Atropin-Muskarin», *Zentralblatt für Physiologie* 19 (1905) 302–305
- «Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin», *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 119 (1907) 127–151
- «Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung», *Biochemische Zeitschrift* 28 (1910) 392–407
- *Die Bedeutung der Zellmembran für die Wirkung chemischer Stoffe auf den Organismus*, Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Verhandlungen 1912, Sonderabdruck (Leipzig 1912)
- “Mode of Action of Stimulating Alkaloids”, *Proceedings of the Royal Society of London*, Series B, 121 (1937) 584–587
- «Die Frage <Ziel und Zukunft> der Pharmakologie ...», in: Freie Vereinigung Schweiz. Physiologen (Hrsg.), *Kongressbericht III des XVI. Internationalen Physiologenkongresses 14.–19. August 1938 Zürich (Schweiz)* (Basel 1938) 90f.
- Tansey, Tilli, “Sir Henry Dale and Autopharmacology: The Role of Acetylcholine in Neurotransmission”, in: Claude Debru (ed.), *Essays in the History of the Physiological Sciences*, *Clio Medica* 33 (Amsterdam 1995) 179–193
- Weatherall, Miles, *In Search of a Cure: A History of Pharmaceutical Discovery* (Oxford 1990)